

Nierenrinde ein pO_2 von 50 mmHg, im Nierenmark dagegen lediglich von 10 mmHg. Das Nierenmark existiert also bereits unter physiologischen Bedingungen am Rande der Hypoxie.

- **Zunahme der Perfusion:** Die Perfusion des Nierenmarks darf nicht wesentlich zunehmen, da sonst der Konzentrationsgradient zwischen Nierenmark und Tubuluslumen ausgewaschen würde und das Gegenstromprinzip nicht mehr funktioniert.
- **Abnahme der Perfusion:** Die Gefahr besteht in der drohenden Hypoxie und konsekutiven Tubulusnekrose, da durch die geringe Perfusion des Nierenmarks ohnehin nur wenig sauerstoffreiches Blut angeboten wird, der Sauerstoffbedarf im Nierenmark durch die energieaufwendige aktive Rückresorption, insbesondere von Natrium und Chlorid zur Herstellung des Konzentrationsgradienten für das Gegenstromprinzip, aber sehr hoch ist. Dieses Missverhältnis von hohem Energiebedarf und geringer Perfusion macht das Nierenmark besonders empfänglich für hypoxische Schädigungen, insbesondere wenn der Perfusionsdruck abfällt.

Merke



Der Verlust der Konzentrationsfähigkeit ist ein frühes Zeichen einer Tubulusschädigung.

- **Konsequenzen der gestörten renalen Perfusion.** Bei einer Reihe von systemischen Störungen ändert sich die renale Durchblutung. Im Rahmen einer Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose führt ein niedriges effektiv zirkulierendes Blutvolumen zur verminderten Perfusion der Niere. Diese reagiert auf Hypovolämie mit einer vermehrten Reninausschüttung aus den juxtaglomerulären Zellen (auch systemisch zirkulieren hohe Konzentrationen an Vasokonstriktoren). Das aktivierte Renin-Angiotensin-System führt zu einem erhöhten Widerstand an der afferenten und efferenten Arteriole. Ziel der postglomerulären Vasokonstriktion ist die Aufrechterhaltung der GFR, jedoch um den Preis einer Senkung des RBF (afferente Konstriktion). In dieser Situation wird die Perfusion der Niere abhängig von intrarenalen vasodilatierenden Substanzen, in erster Linie den Prostaglandinen.

31.2 Allgemeine und spezielle Pathophysiologie

31.2.1 Tubuläre Erkrankungen

- **Angeborene und erworbene Tubulusstörungen.** Störungen der renalen Tubulusfunktion können durch angeborene, genetisch bedingte Defekte, aber auch durch erworbene Schädigungen verursacht sein. Vielen Erkrankungen mit gestörter Tubulusfunktion liegt die Mutation eines Transportproteins zugrunde. Andere klinisch be-

deutsame Tubulopathien weisen Defekte auf, die mehrere Transporter oder die gesamte Zellfunktion von Tubuluszellen betreffen. Bei Schädigung eines ganzen Tubulusabschnitts kann es zu komplexen Störungen kommen, z. B. dem Fanconi-Syndrom mit proximal renal tubulärer Azidose.

Renale Glukosurie

- **Glukosetransporter.** Die glomerulär filtrierte Glukose wird im ersten Abschnitt des proximalen Tubulus zu etwa 90% rückresorbiert. Die Glukoseresorption in und durch die Tubuluszellen geschieht durch aktiven Transport über Glukosetransporter, die auch in anderen Organen lokalisiert sind. Bei normaler Funktion der Glukosetransporter kommt es bei einer Serumkonzentration von 200-250 mg/dl (Transportmaximum) zu einer Glukoseausscheidung im Urin. Verschiedene genetische Mutationen der Transporter können eine Glukosurie verursachen, oft verbunden mit anderen Organmanifestationen, einer Hapatomegalie und Wachstumsstörungen.

Mutationen des GLUT 2-Transporters, der intrazelluläre Glukose und Galaktose durch die basolaterale Membran transportiert [149], führen zu einer komplexen Tubulusstörung mit Phosphaturie, Aminoazidurie, Bikarbonatverlust (Fanconi-Bickel-Syndrom) und zur Akkumulation von Glykogen, auch in der Leber. Wieso es bei Dysfunktion des Glukosetransporters auch zu den anderen genannten Störungen kommt, ist derzeit noch unklar [45], [89].

Störungen des Glukosetransports können auch im Rahmen generalisierter Defekte des proximalen Tubulus bei entzündlichen Nierenerkrankungen oder toxischen Schädigungen hervorgerufen werden, stellen dann aber kein Einzel- oder Leitsymptom dar.

Bei Nachweis von Glukose im Urin sollte wegen der wesentlich häufigeren nicht renalen Ursachen immer der Serumspiegel kontrolliert werden. Insbesondere muss ein Diabetes mellitus ausgeschlossen werden.

Aminoazidurien

Merke



Aminosäuren werden normalerweise zu mehr als 95 % im proximalen Tubulus reabsorbiert. Eine Aminoazidurie liegt vor, wenn mehr als 5 % einer filtrierten Aminosäure im Urin nachweisbar sind.

- **Aminosäuretransporter.** Aminosäuren werden auf der luminalen Seite des Tubulus durch einen zumeist an den Na^+ -Gradienten gekoppelten Transporter aufgenommen, der im Allgemeinen nicht spezifisch für einzelne Aminosäuren, sondern für Gruppen von gleich geladenen Aminosäuren ist. Die Transporter sind bisher noch nicht vollständig charakterisiert. Nach derzeitigem Kenntnisstand

besteht der Transporter für die basischen Aminosäuren aus 2 Untereinheiten, die aus unterschiedlichen Proteinen zusammengesetzt sind und einen sog. heteromeren Aminosäuretransporter (HAT) bilden.

► **Ursachen.** Grundsätzlich gibt es für eine Aminoazidurie verschiedene Ursachen [19], [87]:

- Stoffwechseldefekte, die eine Zunahme der Plasmakonzentration einer oder mehrerer Aminosäuren zur Folge haben, können die Transportkapazität des Tubulus überschreiten und zu einer Überlaufaminoazidurie führen.
- Ein Transportdefekt auf der luminalen Seite des Tubulus kann eine verminderte Aufnahme aus dem Primärfiltrat verursachen.
- Intrazelluläre oder basolaterale Transportdefekte können zu einer verminderten Abgabe an das Blut mit resultierendem Stau in der Tubuluszelle und weiterer Reabsorptionsbehinderung führen.
- Aminoazidurien treten auch bei ausgeprägten Tubulusschädigungen (z. B. dem Fanconi-Syndrom) oder toxischen Schädigungen auf.

Spezielle Störungen

► **Hartnup-Krankheit.** Ein mittlerweile charakterisierter Transporter für neutrale Aminosäuren ist der Cotransporter BOAT1 (SLC 6 A19), der bei Defekt für das Auftreten der Hartnup-Krankheit, einer seltenen autosomal-rezessiven Erkrankung, verantwortlich ist [114], [122].

Klinisch imponieren bei der Hartnup-Krankheit meist Exantheme und neurologische Symptome durch die gleichzeitig bestehende Störung im Tryptophantransport bzw. -stoffwechsel und den dadurch auftretenden Niacinamidmangel.

► **Zystinurie.** Klinisch bedeutsamer ist die Zystinurie [111]. Es handelt sich um eine Erkrankung mit variabler Ausprägung und Prävalenz (1:2500 in Israel/Lybien, 1:15 000 in Nordamerika). Sie manifestiert sich je nach Ausprägung in der 1.–4. Lebensdekade durch Nieren- und Uretersteine, die durch die schlechte Löslichkeit von Zystin im sauren Urin bedingt sind. Es bestehen meist autosomal-rezessive, jedoch auch dominante und gemischte Erbgänge.

► **Pathophysiologie der Zystinurie.** Von allen natürlichen Aminosäuren hat Zystin in wässrigen Lösungen zwischen pH 5 und 7 die niedrigste Löslichkeit [23], [130]. Die klassische Zystinurie betrifft neben Zystin auch die anderen basischen Aminosäuren (Lysin, Arginin, Ornithin). Es wurden bis zum Jahre 2005 etwa 150 Mutationen auf den 2 Genen (SLC 3A1 und SLC 7A9) gefunden, die für jeweils einen der 2 Untereinheiten des Transporters codieren. Der Transporter nimmt mit hoher Affinität Zystin und die basischen Aminosäuren in die Zelle auf. Verschiedene Mutationen eines Gens und auch das kom-

binierte Vorkommen von Mutationen auf beiden Genen führen zu der sehr heterogenen zeitlichen und quantitativen Ausbildung der Nephrolithiasis und dem unterschiedlichen klinischen Gesamtbild.

► **Lysinurische Proteinintoleranz.** Eine seltene Aminoazidurie ist die lysinurische Proteinintoleranz. Es kommt – vermutlich durch einen Transportdefekt auf der basolateralen Seite des Tubulus – zu einer intrazellulären Anhäufung von basischen Aminosäuren (Lysin, Arginin, Ornithin) mit Hyperammonämie und komplexen Stoffwechselstörungen, insbesondere Hepatomegalie, Hypotonie, und Muskeldystrophie.

Störungen des Phosphattransports



Merke

Eine Reihe von Erkrankungen mit teilweise ungeklärter Ätiologie sind durch eine Hypophosphatämie mit metabolischen Knochenveränderungen, Wachstumsstörungen und Rachitis (im Kindesalter) bzw. Osteomalazie (im Erwachsenenalter) gekennzeichnet (Kap. 7).

Grundsätzlich spielt in der Pathophysiologie der Hypophosphatämien eine verminderte tubuläre Phosphatreabsorption in der Niere eine wichtige Rolle. Bei erblichen Störungen liegen oft Mutationen des renalen Natrium-Phosphat-Cotransporters vor.

► **Phosphattransporter.** Die Phosphathomöostase wird durch die Regulation der Phosphatausscheidung in der Niere aufrechterhalten [14], [80], [129]. Physiologischerweise werden 60–70 % des filtrierten Phosphats im proximalen Tubulus rückresorbiert. Besondere Bedeutung kommt dabei den Natrium-Phosphat-Cotransportern der Bürstensaummembran zu, die für die Phosphataufnahme aus dem Lumen verantwortlich sind. Bisher sind 3 genetisch verschiedene Typen (SLC 17, SLC 34, SLC 20) mit Subtypen identifiziert worden, die teilweise noch ungeklärte Funktionsunterschiede und verschiedene Organlokalisationen zeigen.

Einer der Transporter, der **Subtyp IIa** (SLC 34 A1), findet sich lediglich im proximalen Abschnitt des Tubulus und wird u. a. durch Phosphat und Parathormon reguliert. Komplexe Interaktionen mit Proteinen des Zytoskeletts und anderen Transportern modifizieren die Funktion des Transporters, teilweise durch Veränderungen der intrazellulären Lokalisation oder durch verstärkte Stabilisierung an verschiedenen Proteinkomplexen nahe der Zellmembran.

► **Hereditäre Hypophosphatämien.** Mutationen des Typ IIa können einen isolierten Defekt der renalen Phosphatreabsorption bewirken und sind möglicherweise mit

verantwortlich für das Krankheitsbild der hereditären hypophosphatämischen Rachitis mit Hyperkalzurie (HHR) [150]. Bei einer anderen Form der hereditären Hypophosphatämie, der X-chromosomal-dominant vererbten hypophosphatämischen Rachitis (HYP, XLH, FHR) liegt zusätzlich zu der gestörten Phosphatreabsorption noch ein Defekt der Regulation der renalen 1α -Hydroxylase mit verminderter 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Konzentration vor.

Störungen der Kalziumhomöostase

Siehe hierzu auch Kap. 31.2.7 und Kap. 7.

► **Kalziumsensor CaR.** Die Kalziumhomöostase wird zu einem großen Anteil durch die komplexe Interaktion verschiedener Rezeptoren, Enzymaktivitäten und Transportprozesse in der Niere kontrolliert [139], [140]. Der Rezeptor für extrazelluläres Kalzium (CaR), auch „Kalziumsensor“ genannt, findet sich in der Niere in fast allen Nephroneinheiten [60], [138]. In proximalen Tubuluszellen vermittelt er die Hemmung der Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol bei hohen extrazellulären Kalziumspiegeln, im kortikalen Anteil des distalen Tubulus (TAL: Thick Ascending Limb) ist er vermutlich für die Verminderung der Kalzium- und Magnesiumreabsorption bei hohen systemischen Kalziumspiegeln verantwortlich.

► **Hemmung der Vasopressinwirkung.** Die Polyurie und Störung der Urinkonzentrationsfähigkeit bis hin zum Diabetes insipidus renalis bei schwerer Hyperkalzämie ist vermutlich teilweise durch direkte Interaktion des CaR mit den Wasser- und Ionentransportern in der aufsteigenden Henle-Schleife und dem Sammelrohr verursacht. Sehr wahrscheinlich führt die Aktivierung des CaR zu einer Hemmung des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporters und der Vasopressinwirkung. So ist auch erklärbar, dass Patienten mit familiärer hypokalzurischer Hyperkalzämie (FHH), die aufgrund einer Mutation einen „weniger aktivierbaren“ CaR mit verminderter Sensitivität besitzen, eine normale Urinkonzentrationsfähigkeit, also eine intakte Reaktion auf Vasopressin, aufweisen.

► **Mutationen des CaR.** Mutationen des CaR können auch zu Defekten mit einer dauerhaften Aktivierung oder verstärkten Funktion des CaR führen, z.B. bei der autosomal-dominanten Hypokalzämie, die überwiegend symptomlos bleibt, jedoch bei Zufuhr von Kalzium und Vitamin D zur Nephrolithiasis und Nephrokalzinose führen kann.

Einige der renalen Wirkungen, die über den CaR vermittelt werden, scheinen eigenständig bzw. lediglich lokal reguliert zu sein. Dafür spricht, dass manche Patienten mit erblichen Formen von Hypokalzämien trotz ausgeprägter Hypokalzämie eine permanente Hyperkalzurie, und Patienten mit Hyperkalzämien unabhängig von Blutkalzium- und Parathormonspiegeln eine Hypokalzurie aufweisen können.

Renal tubuläre Azidosen

M!

Merke

Bei renal tubulären Azidosen (RTA) ist die renale Säureausscheidung gestört [77]. Die mangelnde Fähigkeit des Tubulusapparats, einen sauren Urin zu produzieren, äußert sich in einem zu hohen Urin-pH und führt zu einer metabolischen (hyperchlörämischen) Azidose mit normaler Anionenlücke.

Normale Anionenlücke:

$$\text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 8-10 \text{ mmol/l} \quad (31.3)$$

Die zugrunde liegenden Defekte sind noch nicht alle eindeutig charakterisiert. Es kommt jedoch entweder zu einer verminderten Ausscheidung von NH_4^+ -Ionen oder einer vermehrten Ausscheidung von HCO_3^- -Ionen, in manchen Fällen auch zu einer Kombination beider Störungen [78].

► **Normale Regulationsmechanismen.** Normalerweise übernimmt die Niere (neben der Lunge) eine Hauptrolle darin, die Konzentration von H^+ und HCO_3^- im Plasma konstant zu halten, durch:

- Reabsorption von 90–95 % des gefilterten HCO_3^- im proximalen Tubulus sowie der restlichen (maximal 10 %) im distalen Tubulus
- Ausscheidung von Säuren (überwiegend H^+ als NH_4^+ und NaH_2PO_4) im distalen Tubulus und im Sammelrohr

Da normalerweise eine nahezu vollständige Reabsorption von Bikarbonat erfolgt, stellt die NH_4^+ -Ausscheidung in der Niere den Hauptkompensationsmechanismus einer Azidose dar.

► **Einteilung.** Zwei Gruppen von renal tubulären Azidosen werden unterschieden:

- Die Gruppe der **proximalen RTA** (Typ II) ist gekennzeichnet durch verminderte Reabsorption von HCO_3^- im proximalen Tubulus.
- Die Gruppe der **distalen RTA** wird verursacht durch eine verminderte Ausscheidung von NH_4^+ und NaH_2PO_4 . Eine normale oder annähernd normale Ausscheidung von NH_4^+ schließt eine distale RTA praktisch aus. Man unterscheidet 2 Formen:
 - RTA Typ I ohne Hyperkaliämie
 - RTA Typ IV mit Hyperkaliämie

Proximale renal tubuläre Azidose

► **Defekte.** Patienten mit einer proximalen RTA (Typ II) haben bei normalem Plasmabikarbonat eine Bikarbonaturie mit erhöhtem Urin-pH [52]. Es können Defekte in den verschiedenen an der Bikarbonatreabsorption beteiligten

Transportsystemen [48] zugrunde liegen: im $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -Antiporter (NHE3), der basolateralen $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase, der Carboanhydrase (CA, sowohl der luminal am Bürstensaum im Tubulus lokalisierte Typ IV, als auch der intrazellulär lokalisierte Typ II) oder dem basolateralen $\text{Na}^+ \text{HCO}_3^-$ -Cotransporter (kNBC1). Die Azidose entsteht durch Bikarbonatverlust wegen der verminderten Transportkapazität, weniger durch verminderte NH_4^+ -Ausscheidung.

Bei ausgedehnter Schädigung des proximalen Tubulus wird die Azidose vermutlich durch den **Ausfall mehrerer Transportsysteme** verursacht. Es kommt selten zu einer schweren Azidose, da es bei einem Abfall der Serum-bikarbonatkonzentration unter etwa 16 mmol/l zu keinem weiteren Bikarbonatverlust kommt. Hier liegt meist die maximale Reabsorptionsfähigkeit der Restfunktion des proximalen und des kompensatorisch arbeitenden distalen Tubulus. Die Bikarbonatausscheidung nimmt drastisch ab und der Urin-pH fällt gewöhnlich nicht unter 5,5.

► **Ursachen.** Die RTA Typ II kann bei einer heterogenen Gruppe von Ursachen eines proximal-tubulären Reabsorptionsdefekts auftreten.

- Ursprünglich wurde sie als **Fanconi-Syndrom** beschrieben, das nach wie vor die Hauptmanifestationsform darstellt.
- Unter den **angeborenen Erkrankungen** stellen die Zystinose, der Morbus Wilson und die hereditäre Fruktose-intoleranz bekannte Ursachen dar.
- Unter den **erworbenen Ursachen** finden sich viele Allgemeinerkrankungen, besonders die Leichtkettenenphropathie, die Amyloidose und das Sjögren-Syndrom. Manche Medikamente, vor allem in der Tumortherapie (z. B. Ifosfamid), können ebenfalls verantwortlich sein.

► **Fanconi-Syndrom.** Bei der klassischen Ausprägung des Fanconi-Syndroms kommt es neben dem Bikarbonatverlust zu einem ausgeprägten Verlust von Phosphat und Monosacchariden (meist Glukose). Die Dysfunktionen scheinen allgemein mit einer zellulären ATP-Depletion gekoppelt zu sein. Eine weitere Aufklärung steht noch aus, genetische Defekte der Carboanhydrase CA IV und des $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -Antiporters NHE3 sind möglicherweise wichtige Cofaktoren.

Distale renal tubuläre Azidose

► **Defekte.** Der distalen RTA liegt vereinfacht eine Störung der distalen H^+ -Sekretion zugrunde [9]. Dies kann durch Transporterdefekte, aber auch durch Permeabilitätsstörungen der luminalen Membran mit Rückdiffusion von H^+ -Ionen oder durch verminderte distale Na^+ -Reabsorption mit resultierend gemindertem elektrischem Gradienten für die Sekretion von H^+ -Ionen verursacht werden. Die HCO_3^- -Konzentration im Urin beträgt im Gegensatz zur proximalen RTA bei der distalen RTA typischerweise weniger als 5 % der Plasma- HCO_3^- -Konzentration.

► **Distale RTA Typ I.** Die distale RTA Typ I, meist ohne Hyperkaliämie, wird vermutlich durch Defekte der an der Ansäuerung des Urins beteiligten Transporter in den Nebenzellen (α -intercalated Cells) verursacht. In Familien mit autosomal-dominant vererbter distaler RTA konnten Genmutationen entweder im basolateral lokalisierten $\text{HCO}_3^- - \text{Cl}^-$ -Austauscher (KAE1), der intrazellulär gelegenen Carboanhydrase CA II oder der luminalen H^+ -ATPase gefunden werden. Häufige nicht genetische Ursachen der RTA I sind Autoimmunerkrankungen mit interstitieller Nephropathie, besonders auch das Sjögren-Syndrom. Der Urin-pH ist auch bei schwerer systemischer Azidose meist unverhältnismäßig hoch (meist < 6). Begünstigt durch die Knochenresorption bei chronischer Azidose tritt häufig eine Hyperkalzurie auf, die auch zu Nephrolithiasis führen kann.

► **Distale RTA Typ IV.** Die distale RTA Typ IV ist die klinisch häufigste Form. Sie geht mit einer Hyperkaliämie einher und wird durch einen relativen Aldosteronmangel bzw. eine gestörte Reaktion der interstitiellen Haupt- und Nebenzellen auf Aldosteron hervorgerufen. Diese Zellen sind für die Na^+ -Absorption, K^+ -Sekretion und H^+ -Sekretion mitverantwortlich. Ursachen für die RTA IV sind mangelnde Renin-, Angiotensin- und Aldosteronbildung im Rahmen von verschiedenen Allgemeinerkrankungen (besonders bei Diabetes mellitus) oder als Folge von Medikamentenwirkungen (z. B. Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten), aber auch Strukturschäden bei tubulointerstitiellen Erkrankungen verschiedenster Ursache (z. B. chronische Niereninsuffizienz).

Diabetes insipidus renalis

► **Mechanismen der Urinkonzentrierung.** Die Fähigkeit der Niere, konzentrierten Urin zu erzeugen und auszuscheiden, wird durch 2 wesentliche Mechanismen bestimmt:

- Erstens muss ein osmolarer Gradient mit hypertonomem medullärem Interstitium geschaffen werden.
- Zweitens muss ein kontrollierbarer osmotischer Ausgleich des Urins im Sammelrohr mit dem Interstitium existieren.

Dieser Ausgleich erfolgt durch Wasserkanäle (Aquaporine, AQP), deren Aktivität u. a. durch das antidiuretische Hormon (ADH, Vasopressin) reguliert wird [102].

► **Vasopressinwirkung.** Vasopressin erhöht die Wasserpmeabilität vornehmlich in den Hauptzellen des Sammelrohrs durch den Einbau von Aquaporin-2-Wasserkanälen (AQP-2) in die luminalen Membran [70], [72], [134]. Die Wirkung von Vasopressin wird über sog. V_2 -Rezeptoren in der basolateralen Membran vermittelt. Die Aktivierung des G-Protein-gekoppelten Rezeptors führt über einen cAMP-Anstieg zur Stimulation der Proteinki-

nase A, gefolgt von Bildung und vermehrtem Einbau von Aquaporin in die apikale Membran.

► **Vasopressinresistenz.** Der Diabetes insipidus renalis ist charakterisiert durch eine renale Resistenz gegenüber ADH [15], [115]. Trotz adäquat oder vermehrt zirkulierendem Vasopressin bleibt seine Wirkung aus [148]. Es kommt zu vermehrter Ausscheidung von elektrolytarmer Flüssigkeit, somit reduzierter Urinosmolalität und im Ge- folge zu einer Abnahme des Körperwassers, einer Hyper- natriämie und erhöhter Plasmaosmolalität.

► **Angeborene Form.** Der angeborene Diabetes insipidus renalis ist eine seltene Erkrankung. In den meisten Fällen (etwa 90 %) ist er X-chromosomal vererbt, seltener auch autosomal-rezessiv oder -dominant. Als Ursache der X- chromosomal vererbten Erkrankungen wurden Mutationen gefunden, die zur Bildung von funktionsgeminderten oder -unfähigen V₂-Rezeptoren führen. Für die autosomal vererbten Formen hingegen sind überwiegend Mutationen mit inaktiven AQP-2-Proteinen beschrieben.

► **Erworbene Form.** Der erworbene Diabetes insipidus renalis tritt wesentlich häufiger auf als der angeborene. Die Hauptursachen sind:

- Medikamentenwirkungen (insbesondere Lithium, aber auch Cidofovir und Foscavir)
- metabolische Störungen (Hyperkalzämie, Hypo- kaliämie)
- obstruktive Nephropathie
- verschiedene Nierenerkrankungen (Zystennieren, renale Amyloidose, Sjögren-Syndrom)
- Sichelzellerkrankung

Eine reduzierte Expression und ein verminderter Membraneinbau von AQP-2 sind bei der obstruktiven Nephropathie (beidseitiger Harnstau), der Lithiumtoxizität, der Hypokaliämie und der Hyperkalzämie die Ursache.

Angeborene hypokaliämische metabolische Alkalosen: Bartter-, Gitelman- und Liddle-Syndrom

Merke

Bartter-, Gitelman- und Liddle-Syndrom sind angeborene Erkrankungen, denen eine hypokaliämische metabolische Alkalose und ein Defekt in einem für den Wasser- und Elektrolythaushalt wesentlichen Natrium-, Chlorid- bzw. Kaliumkanal des distalen Nephronanteils gemeinsam sind. Bartter- und Gitelman-Syndrom sind autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen.



Bartter- und Gitelman-Syndrom sind durch eine arterielle Hypotonie, das Liddle-Syndrom durch eine verstärkte Natriumreabsorption mit arterieller Hypertonie gekennzeichnet. Das Bartter-Syndrom manifestiert sich meistens im Säuglings- oder Kindesalter mit ausgeprägter Klinik durch Polyurie und Polydipsie. Das Gitelman-Syndrom, eine mildere Erkrankung ohne Polyurie, tritt meist im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter auf und manifestiert sich oft lediglich durch Krämpfe und Müdigkeit. Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, dass Patienten mit Gitelman-Syndrom eine Hypokalzurie und Hypomagnesiämie haben, Patienten mit Bartter-Syndrom eine Hyperkalzurie.

► **Gitelman-Syndrom.** Ursächlich für die Störung beim Gitelman-Syndrom sind Mutationen mit Funktionsverlust des thiazidsensitiven Na⁺-Cl⁻-Cotransporters (NCCT) [86], [99], [124]. Dies erklärt die Ähnlichkeit mit den Symptomen einer Behandlung mit Thiaziddiuretika. Die Mutationen des NCCT führen zu einer verminderten Aufnahme von Natrium und Chlorid im distalen Konvolut mit Natriumchloridverlust und Hypovolämie. Das relativ aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System trägt über die aldosteronvermittelte Natriumreabsorption am epithelialen Natriumkanal im Sammelrohr durch Kalium- und H⁺-Verlust zu Hypokaliämie und Alkalose bei. Die Ursachen der Hypomagnesiämie und der Hypokalzurie sind nicht geklärt.

► **Bartter-Syndrom.** Bei Patienten mit Bartter-Syndrom [124] wurden bisher Mutationen an 3 verschiedenen Transportern in Zellen des aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife gefunden [4], [5], [20], [39].

- Patienten mit Bartter-Syndrom **Typ I** haben Mutationen des bumetanidsensitiven Na⁺-K⁺-2 Cl⁻-Cotransporters (NKCC 2).
- Patienten mit **Typ II** besitzen intakte NKCC 2, weisen aber Mutationen der ATP-sensitiven Kaliumkanäle (ROMK) auf, die die Funktion des NKCC 2 regulieren können. Normalerweise wird durch den Ausstrom von Kalium durch ROMK in das Lumen für neues Substrat des NKCC 2 gesorgt und eine Blockade des Transportsystems durch Überladung der Zelle mit Kalium verhindert. Die Mutationen des ROMK führen zu einem Ausfall dieses Kalium-Recyclings und durch Mangel an luminalem Kalium zu einer Hemmung des NKCC 2.
- Patienten mit **Typ III** besitzen intakte NKCC 2 und ROMK, haben aber eine Mutation im basolateral lokalisierten Chloridkanal CLCNKB. Der Ausfall der basolateralen Reabsorption von Chlorid über den CLCNKB führt über die Zunahme des intrazellulären Chlorids zu einer Hemmung des Na⁺-K⁺-2 Cl⁻-Cotransporters.

► **Liddle-Syndrom.** Im Gegensatz zu den hypokaliämischen metabolischen Alkalosen mit Hypotonie besteht beim Liddle-Syndrom eine hypertone Stoffwechsellage [132], [160].

Klinisch besteht oft eine Trias aus Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose bei jungen Patienten. Das Liddle-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt und besitzt einen variabel ausgeprägten Phänotyp, der in klassischer Form dem Bild eines primären Hyperaldosteronismus entspricht. Allerdings ist das Serumaldosteron erniedrigt und eine Blockade des Mineralokortikoidrezeptors, z. B. mit Spironolacton, bleibt ohne Effekt.

Es liegt eine Störung des **epithelial (luminal) lokalisierten Natriumkanals** (EnaC) im Sammelrohr vor. Patienten mit Liddle-Syndrom besitzen Mutationen, die zu einer Überaktivität dieses Natriumkanals führen. Die Überaktivität wird durch eine Mutation in einer Region (PY-Motiv) des zytoplasmatischen Proteinanteils verursacht, die im Normalzustand durch Bindung an ein regulatorisches Protein (NEDD 4) zu einem Ausbau des Kanals aus der Membran und dessen Abbau führt. Der Defekt in der Bindungsregion verhindert den normalen Abbau des Kanals, sodass die Anzahl der aktiven Kanäle in der Membran erhöht ist. Dies führt zur vermehrten Absorption von Natrium in die Hauptzellen des Sammelrohrs mit erhöhter Kaliumausscheidung im Austausch. Vermutlich aufgrund des erhöhten transepithelialen Gradienten kommt es zu vermehrter Ausscheidung von H⁺-Ionen aus den daneben gelegenen Schaltzellen (Intercalated Cells) und damit zur metabolischen Alkalose.

31.2.2 Renovaskuläre Hypertonie

Einteilung und Entwicklung

► **Einteilung.** Die renovaskuläre Hypertonie wird pathophysiologisch in 2 Formen unterteilt (► Abb. 31.6):

- **Unilaterale Stenose:** Bei dieser Form ist eine Nierenarterie stenosiert und die gegenüberliegende Niere bleibt intakt. In der stenosierten Niere kommt es zur Atrophie und in der nicht stenosierten Niere kompensatorisch zur Hypertrophie.
- **Bilaterale Stenose:** Bei dieser Form sind beide Nierenarterien stenosiert. Eine Variante ist die unilaterale Stenose bei Einzelniere.

► **Entwicklung.** Die Entwicklung der Hypertonie nach Stenosierung einer Nierenarterie wird in 3 Phasen unterteilt:

- Die Stenose der Nierenarterie verursacht in der Niere eine **Hypoperfusion**, die zur Freisetzung von Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat führt. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems verursacht einen Blutdruckanstieg.
- In der zweiten Phase kommt es zur **Salz- und Volumenretention**. Die periphere Reninaktivität fällt wieder auf Normalwerte. Bei gleichzeitiger Salz- und Volumenretention müsste die Reninaktivität aber sogar suppri-

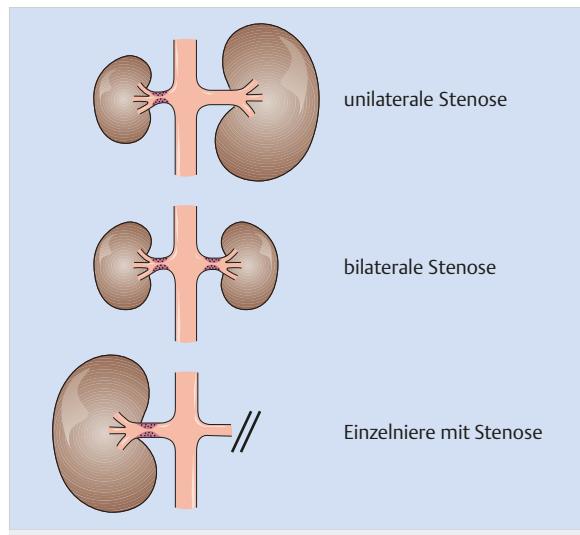


Abb. 31.6 Formen der renovaskulären Hypertonie. Bei der unilateralen Stenose ist eine Nierenarterie stenosiert; die stenoseseitige Niere atrophiert und die kontralaterale Niere hypertrophiert kompensatorisch. Bei der bilateralen Stenose sind die Arterien beider Nieren stenosiert. Eine Variante ist die Einzelniere mit Stenose der Nierenarterie.

miert sein. Sie ist also, wenn sie in dieser Phase normal ist, zu hoch.

- In der dritten Phase wird die **Hypertonie „renalisiert“**. Verursacht durch die arterielle Hypertonie kommt es in der nicht stenosierten Niere zu vaskulären Veränderungen mit Ausbildung von intrarenalen Stenosen, die dann die arterielle Hypertonie verstärken und aufrechterhalten. Die Entfernung der initialen Stenose senkt den Blutdruck nicht mehr.

Die akute Phase der Hypertonie ist in beiden Formen gleich. Die von der Stenose betroffene bzw. ischämische Niere sezerniert Renin und durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und Aldosteron kommt es zur Vasokonstriktion sowie zur Salz- und Volumenretention (► Abb. 31.7):

- Bei der **unilateralen Stenose** überwiegt die Vasokonstriktion. Natrium und Volumen werden zunächst nicht retiniert, da die nicht betroffene Niere vermehrt Natrium und Wasser ausscheidet; durch das hohe Salzangebot an der Macula densa ist das Renin unterdrückt.
- Bei **beidseitigen Stenosen** überwiegt die Volumenretention. Die GFR ist erniedrigt, was zur Salz- und Volumenretention beiträgt. Das RAS ist supprimiert.

Morphologie der Arterienstenose

Die Morphologie der Nierenarterienstenosen kann in 2 Typen unterteilt werden:

- **Atheromatöse Stenosen:** Sie liegen meist aortennah und haben eine starke Tendenz zuzunehmen. Die Nierenarterienstenosen treten meistens nicht isoliert auf,

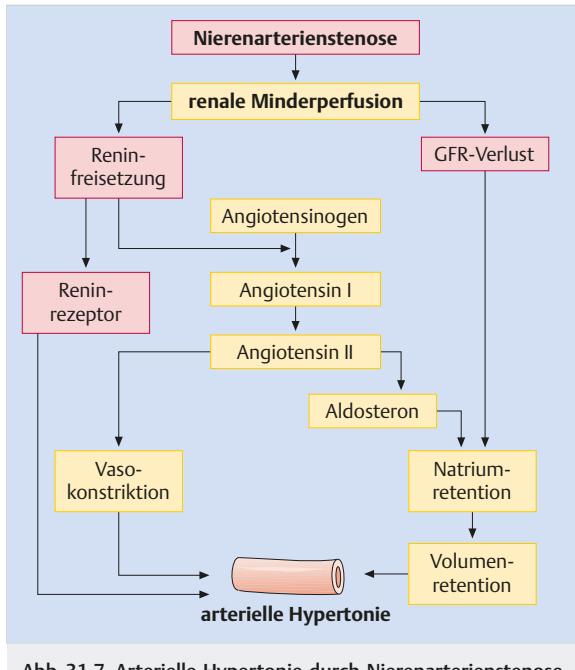


Abb. 31.7 Arterielle Hypertonie durch Nierenarterienstenose und konsekutive renale Minderperfusion. Die Reninfreisetzung verursacht über die Bildung von Angiotensin II eine direkte Vasokonstriktion. Gleichzeitig führt das Angiotensin II über eine Aldosteronstimulation zur Wasser- und Natriumretention, die wiederum eine arterielle Hypertonie verursacht. Auch der Filtrationsverlust in der stenosierten Niere führt zur Natrium- und Wasserretention. Darüber hinaus induziert Angiotensin II auch direkte salzretinierende Effekte an der Niere.

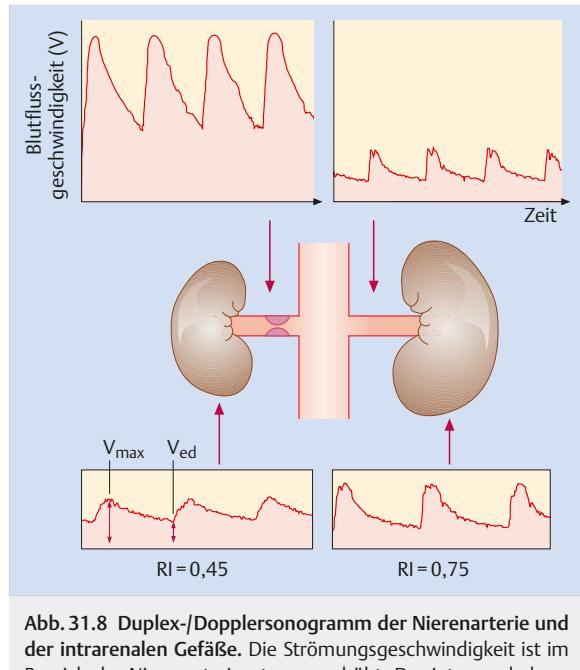


Abb. 31.8 Duplex-/Dopplersonogramm der Nierenarterie und der intrarenalen Gefäße. Die Strömungsgeschwindigkeit ist im Bereich der Nierenarterienstenose erhöht. Der intrarenal abgeleitete Widerstand (RI) ist in der stenosierten Niere im Seitenvergleich erniedrigt. [61], [119]

- sondern atheromatöse Veränderungen in anderen Gefäßen sind ebenfalls sehr wahrscheinlich, z. B. koronare Herzerkrankung, arterielle Verschlusskrankheit oder Arteriosklerose der hirnversorgenden Arterien (Textor).
- Fibromuskuläre Dysplasie:** Den fibromuskulären Stenosen liegen Fehlbildungen oder Schwächen im Gefäßwandaufbau der Nierenarterie zugrunde. Die Patienten sind meist junge Frauen.

Seltene Ursachen für eine Einengung der Nierenarterien sind Dissektion, Vaskulitis, Neurofibromatose oder Cholesterinembolie.

Diagnostische Kriterien und Nierenveränderungen

► **Kriterien.** Die Prävalenz der renovaskulären Hypertonie bei allen Hypertonikern beträgt ungefähr 5 %. Folgende Kriterien sind Hinweise für das Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie. Je mehr Punkte vorliegen, umso wahrscheinlicher besteht eine renovaskuläre Hypertonie:

- je schwerer die Hypertonie ist und je mehr Endorganschäden vorliegen, desto häufiger handelt es sich um eine renovaskuläre Hypertonie
- akuter Blutdruckanstieg
- Hypertoniebeginn nach dem 50. oder vor dem 20. Lebensjahr
- Hypokaliämie (verursacht durch sekundären Hyperaldosteronismus)
- systolisch-diastolisches Strömungsgeräusch im Bauch (verursacht durch die Nierenarterienstenose)
- Arteriosklerose in anderen Organen
- Asymmetrie der Nierengröße
- Resistenz gegen eine antihypertensive Therapie

► **Resistiver Index.** Mit der Doppler-/Duplexonografie wird in der stenosierten Nierenarterie eine beschleunigte Strömungsgeschwindigkeit gemessen (► Abb. 31.8). Intrarenal kommt es poststenotisch zu einer Senkung des Widerstands, um die Perfusion der Niere aufrechtzuerhalten. Die Senkung des intrarenalen Widerstands (RI: resistiver Index) kann dopplersonografisch gemessen werden und gilt als wichtiges Kriterium für die Diagnose einer Nierenarterienstenose (► Abb. 31.8). Der RI errechnet sich aus den Werten der maximalen systolischen (V_{max}) und der enddiastolischen Geschwindigkeit (V_{ed}):

$$RI = \frac{V_{max} - V_{ed}}{V_{max}} \quad (31.4)$$

► **Hämodynamik.** Eine morphologische Enge in der Nierenarterie bedeutet nicht, dass eine hämodynamisch relevante Stenose vorliegt. Eine 70–80%ige Einengung ist notwendig, damit es zum Abfall von GFR und renalem Blutfluss kommt. Das entspricht ungefähr einem Druckgradienten von 40 mmHg. Eine renovaskuläre Hypertonie gilt erst dann als bewiesen, wenn der Blutdruck nach Beseitigung der Stenose fällt.

► **Nierenschäden.** In der stenoseseitigen Niere kommt es durch den Abfall der GFR zum Verlust der Nierenfunktion. Die andere Niere wird durch 2 Mechanismen geschädigt:

- **Hyperperfusion:** Durch Transmission des erhöhten systemischen Blutdrucks zum Glomerulus kommt es zur Hyperperfusion im Glomerulus. Diese hat eine Proteinurie und eine strukturelle Schädigung des Glomerulus mit Vernarbung zur Folge. Eine kritische Rolle spielt hierbei der Widerstand in der afferenten Arteriole. Wenn dieser afferente Widerstand hoch ist, wird der Glomerulus vor dem systemischen Blutdruck geschützt. Medikamente, die den afferenten Widerstand senken, können daher einen negativen Effekt auf die glomeruläre Integrität haben.
- **Hypoperfusion:** Durch die arterielle Hypertonie werden die präglomerulären Gefäße strukturell geschädigt. Hyaline Arteriosklerose, fibrinoide Nekrose und proliferative Endarteritis sind die morphologischen Folgen. Durch die Lumeneinengung kommt es konsekutiv zur glomerulären Minderperfusion.

Ischämische Nephropathie

Merke

Der Begriff ischämische Nephropathie bezeichnet ein Krankheitsbild mit Nierenfunktionsverschlechterung durch atherosklerotische Nierenarterienstenosen in Verbindung mit einem Nierenparenchymsschaden durch rezidivierende Cholesterinembolien und Nephrosklerose.

Der Ausdruck ischämische Nephropathie ist formal nicht korrekt. Der renale Blutfluss versorgt die Niere mit oxygiertem Blut im Überfluss. 10% des Blutflusses genügen, um den Metabolismus der Niere aufrechtzuerhalten. Der Ausdruck „azotämische renovaskuläre Nieren-**erkrankung**“ wäre daher besser, um den Eindruck zu vermeiden, dass der Funktionsverlust durch einen Sauerstoffmangel verursacht sei.

Man nimmt an, dass 5–20% der Niereninsuffizienzen bei Patienten über 50 Jahren durch eine ischämische Nephropathie verursacht werden. Der genaue Pathomechanismus, der zum progredienten Funktionsverlust bei atherosklerotischen Nierenarterienstenose führt, ist

nicht geklärt. Da die Nierenarterienstenose nur ein Teilaspekt der Funktionsverschlechterung der Niere ist, kann nicht erwartet werden, dass es nach Beseitigung der Stenose immer zur Funktionsverbesserung kommt.

31.2.3 Akutes Nierenversagen

Merke

M!

Das akute Nierenversagen (ANV) ist ein klinisches Syndrom, das durch eine akute Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (innerhalb von Stunden bis Wochen), ein Ansteigen der Nierenretentionswerte (Kreatinin, Harnstoff) und den Verlust der Homöostase des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts gekennzeichnet ist. Das ANV ist eines der häufigsten die Nieren betreffenden Krankheitsbilder (ca. 1–5 % aller hospitalisierten Patienten) und ist unabhängig mit einer erhöhten Mortalität verbunden [13].

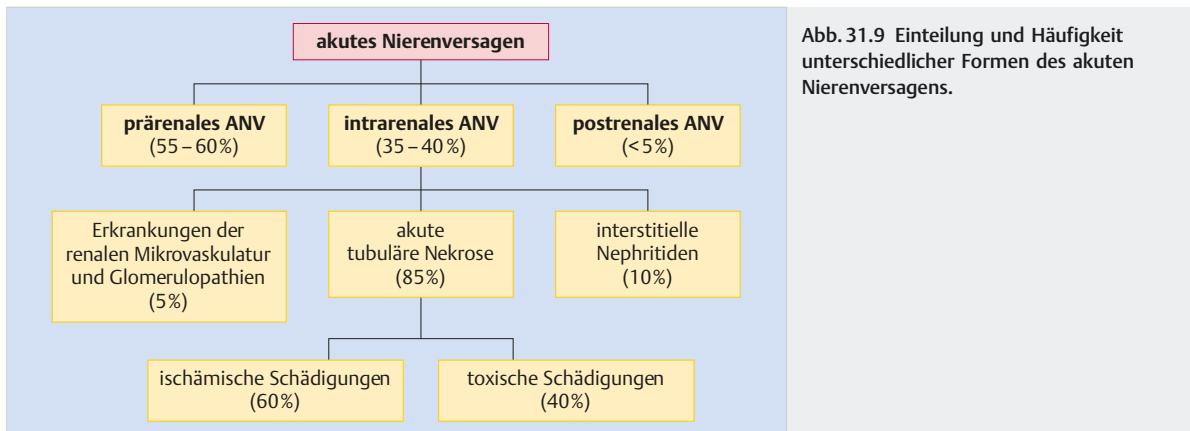
Aktuelle **Diagnosekriterien** des ANV nach den KDIGO-Richtlinien (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sind [137]:

- Anstieg des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl innerhalb von 48h
- Anstieg des Serumkreatinins um das 1,5-Fache des Ausgangswerts innerhalb einer Woche
- Abfall der Urinausscheidung unter 0,5 ml/kg KG/h für mindestens 6 h

Einteilung, Ursachen und Pathomechanismen

► **Einteilung.** Es ist aus pathophysiologischen Gründen sinnvoll, das ANV in 3 große Gruppen einzuteilen (► Abb. 31.9). Man unterscheidet prä-, intra- und postrenale Ursachen:

- Ein **prärenales** ANV liegt vor, wenn der Abfall der GFR durch eine verminderte Nierenperfusion verursacht wird und primär keine strukturellen Nierenschädigungen vorhanden sind. Es handelt sich um eine Nierenfunktionsstörung, die nach Beseitigung der Ursache zumeist reversibel ist.
- Dem **intrarenalen** ANV liegen strukturelle Schädigungen der Niere zugrunde, mit dem häufigsten morphologischen Erscheinungsbild der akuten tubulären Nekrose.
- Störungen des Urinabflusses, die zu einem ANV führen, werden unter der Gruppe der **postrenalen** ANV zusammengefasst.



Tab. 31.1 Ursachen des prärenalen ANV.

Ursachen	Beispiele
Volumenmangelzustände	
akute Blutverluste	Traumen, chirurgische Eingriffe, gastrointestinale Blutungen, Geburtskomplikationen
Flüssigkeitsverlust aus dem Gastrointestinaltrakt	Erbrechen, Durchfälle, Drainagen
Flüssigkeitsverlust über die Nieren	Diuretika, osmotische Diurese, Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, Niereninsuffizienz
Flüssigkeitsverluste in den dritten Raum	Pankreatitis, Peritonitis, Verbrennungen, Crush-Syndrom
fehlende Flüssigkeitszufuhr	Dursten, extreme körperliche Belastung
Herzinsuffizienz	
Erkrankungen des Herzens	koronare Herzkrankheit (insbesondere Myokardinfarkt), Herzrhythmusstörungen, Herzkloppenerkrankungen, Perikardveränderungen
pulmonale Ursachen	Lungenembolie, pulmonale Hypertonie
Systemische Vasodilatation	
Medikamente	Antihypertensiva, Narkosemittel, nachlastsenkende Medikamente
andere Ursachen	Sepsis, Lebererkrankungen, anaphylaktische Reaktionen
Isolierte renale Minderperfusion	
renale Vasokonstriktion	Katecholamine, Hyperkalzämie, Ergotamine, Sepsis, Röntgenkontrastmittel, Cyclosporin
Aufhebung der renalen Autoregulation	ACE-Hemmer, NSAR
hepatorenales Syndrom	–

Prärenales Nierenversagen

Merke

Das prärenale ANV ist eine Nierenfunktionsstörung, die durch eine renale Minderperfusion unterschiedlicher Genese hervorgerufen wird. Ein prärenales ANV ist nach Wiederherstellung des physiologischen Perfusionszustands reversibel. Die häufigsten Ursachen sind Volumenmangelzustände durch Blut- oder Flüssigkeitsverluste (► Tab. 31.1).



► **Kompensationsmechanismen.** Die Minderdurchblutung aktiviert renale Kompensationsmechanismen: Die Niere steigert die Natrium- und Wasserrückresorption, um das effektive Blutvolumen anzuheben. Über gesteigerte Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH), Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen wird versucht, die renale Durchblutung aufrechtzuerhalten. Zusätzlich kommt es zur Dilatation der afferenten Arteriolen (Prostaglandine, NO) und zur Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen (Angiotensin II). Dies steigert die glomerulären Filtrationsdrücke und stabilisiert über eine erhöhte Filtrationsfraktion zunächst die GFR.

► **Kompensationsverlust.** Bei einem länger anhaltenden oder abrupten Abfall der Nierenperfusion sind diese Kompensationsmechanismen nicht mehr in der Lage, die Nierenfunktion aufrechtzuerhalten, und die GFR fällt ab. Die rein funktionelle Natur des prärenalen ANV ohne strukturelle Veränderungen des Tubulusepithels erklärt die erhaltene Fähigkeit der tubulären Natriumrückresorption, während beim intrarenalen ANV die Kapazität der Natriumrückresorption aufgrund der strukturellen Tubulusschädigungen reduziert ist. Jede Form des prärenalen ANV, dessen zugrunde liegende Ursache nicht beseitigt wird, kann zu einem intrarenalen ANV mit strukturellen Nierenschädigungen führen [13].

Intrarenales akutes Nierenversagen

Merke



Das intrarenale ANV zeichnet sich durch strukturelle Nierenschäden aus. Entsprechend führt eine Beseitigung der auslösenden Ursache nicht zu einer sofortigen Wiederherstellung der Nierenfunktion.

► **Ursachen.** Die Ursachen für eine strukturelle Nierenschädigung sind vielfältig (► Tab. 31.2). Sie umfassen Erkrankungen der großen und kleinen Nierengefäße, Glomerulopathien und Tubulopathien. Die durch toxische oder ischämische Einflüsse verursachte akute tubuläre

Nekrose (ATN) ist die häufigste Ursache für ein intrarenales ANV. Weitere Krankheitsbilder, die ein intrarenales ANV verursachen können, sind akute interstitielle Nephritiden. Zustände, die zu einer direkten intratubulären Obstruktion führen, sind seltene Gründe für ein intrarenales ANV.

Postrenales akutes Nierenversagen



Merke

Störungen des Urinabflusses, die ein akutes Nierenversagen verursachen, werden unter dem Begriff des postrenalen ANV zusammengefasst. Voraussetzung dafür, dass es bei einer Abflussbehinderung zu einem Anstieg der Nierenretentionsparameter kommt, ist die beidseitige Obstruktion der Ureteren oberhalb der Harnblase oder eine Abflussbehinderung in Höhe der Harnblase oder Urethra. Ausnahmen bilden einseitige Obstruktionen bei funktionellen Einzelnieren. Das postrenale ANV kann zu einer kompletten Anurie führen (Urinauscheidung < 100 ml/24h).

Tab. 31.2 Ursachen des intrarenalen akuten Nierenversagens.

Gruppe	Ursachen
Erkrankungen der großen renalen Gefäße	
Befall der renalen Arterien	Thrombosen, Cholesterinembolien, Thromboembolien, Dissektion, Vaskulitiden
Befall der renalen Venen	Thrombosen, externe Kompression
Erkrankungen der renalen Mikrovaskulatur und Glomerulopathien	
entzündliche Genese	rapid progressive oder akute Glomerulonephritiden, Vaskulitiden, akute Transplantatabstoßung
gesteigerter Vasotonus	maligner Hypertonus, Röntgenkontrastmittel, Hyperkalzämie, Sklerodermie, Eklampsie
Mikroangiopathien	hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), thrombotischthrombozytopenische Purpura (TTP), disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Hyperviskositätssyndrome
Akute tubuläre Nekrose	
ischämische Schädigungen	siehe Kap. 31.2.2
toxische Schädigungen	<ul style="list-style-type: none"> Exogene Toxine: Antibiotika (z. B. Aminoglykoside), Röntgenkontrastmittel, Zytostatika (z. B. Cisplatin), Etylenglykol Endogene Toxine: Myoglobin, Hämoglobin, Leichtkettenproteine, Harnsäure
Interstitielle Nephritiden	
allergische Ätiologie	Antibiotika, nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)
infektiös	Bakterien (Leptospiren), Viren (Zytomegalievirus, Hantaan-Virus), Pilze (Candida)
infiltrative Prozesse	Lymphome, Leukämie, Sarkoidose
Intratubuläre Obstruktionen	
-	Oxalsäure, Aciclovir, Leichtkettenproteine, Harnsäure, Methotrexat

Tab. 31.3 Ursachen des postrenalen akuten Nierenversagens.

Ursache	Beispiel
Abflussbehinderung im Bereich der Ureteren	
intraluminale Ursachen	Steine, Blutkoagel, Papillennekrosen, Harnsäurekristalle, Sulfonamidkristalle
intramurale Ursachen	Tumoren, postoperative Ödeme nach Ureteroperationen
Störungen des Ureterabflusses durch Kompression	Tumoren, retroperitoneale Fibrose
Harnblase	
intraluminale Ursachen	Steine, Blutkoagel
intramurale Ursachen	Blasenkarzinome, neurogene und medikamentöse Blasenentleerungsstörungen
extramurale Ursachen	benigne Prostatahypertrophie, Prostatakarzinome, Karzinome des kleinen Beckens
Urethraobstruktion	
-	Phimosen, Strikturen, Tumoren

► **Pathomechanismen.** In der Frühphase der Obstruktion ist die GFR nicht eingeschränkt. Der weiter filtrierte Primärharn führt zu einer intraluminalen Druckerhöhung proximal des Abflusshindernisses. Daraufhin erweitern sich Ureter und Nierenbecken, was letztlich auf die glomerulären Druckverhältnisse wirkt und zum Abfall der GFR führt. Initial kann die Obstruktion über noch unklare Mechanismen zu einem gesteigerten renalen Blutfluss führen, der jedoch im Verlauf durch eine zunehmende Vasokonstriktion der Nierengefäße aufgehoben wird.

Ursachen für den Rückgang der glomerulären Filtrationsrate beim intrarenalen akuten Nierenversagen



Merke

Aus pathophysiologischen Gesichtspunkten wird zurzeit 4 Faktoren eine Hauptrolle bei der Entstehung und der Aufrechterhaltung des ANV zugeschrieben:

- reduzierte glomeruläre Permeabilitätskapazität
- Rückfluss von Glomerulusfiltrat (Back-Leak)
- tubuläre Obstruktion
- Veränderungen der renalen Hämodynamik

► **Glomeruläre Permeabilitätskapazität.** Experimentelle Studien beim ANV zeigten eine reduzierte glomeruläre Permeabilitätskapazität, die von den Autoren in direkten Zusammenhang mit einem Abfall der GFR und damit der Pathogenese des ANV gebracht wurde. Die Mechanismen, die zur reduzierten glomerulären Permeabilität führen, sind weniger gut charakterisiert. Diskutiert werden Schädigungen der glomerulären Endothelzellen mit konsekutiver Veränderung der Permeabilität. Zusätzlicher Einfluss wird der Kontraktion der Mesangiumzellen im Glomerulus durch Angiotensin II zugeschrieben, die zu einer verkleinerten glomerulären Filtrationsfläche mit nachfolgender Reduktion der GFR führt.

► **Rückfluss von Glomerulusfiltrat.** Der im Glomerulus gebildete Primärharn kann über das durch losgelöste Tubuluszellen bzw. durch nicht mehr intakte Zell-Zell-Kontakte geschädigte Tubulusepithel direkt in die peritubuläre Zirkulation zurückfließen.

► **Tubuläre Obstruktion.** Ein typischer Befund des intrarenalen ANV ist die Tubulusobstruktion durch Zell-Zell-Interaktion im Tubuluslumen, s. Integrindysfunktion (S.1031). Dies erhöht den Druck im Tubuluslumen proximal der Obstruktion und verändert letztlich die Druckverhältnisse im Glomerulus mit konsekutiver Reduktion der GFR.

► **Veränderung der Hämodynamik.** Beim ANV nimmt die renale Perfusion um 40–50% ab. Diese Veränderung der renalen Hämodynamik hat einen direkten Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf des ANV.

• **Ursachen:** Die renale Minderperfusion wird durch ein Ungleichgewicht von vasodilatatorisch und vasokonstriktorisch wirkenden Faktoren verursacht. Diese systemisch und lokal gebildeten Faktoren wirken direkt auf die renalen Gefäße. Insbesondere die reduzierte Produktion von vasodilatatorisch wirkendem Stickstoffmonoxid (NO) und die gesteigerte Synthese des vasokonstriktorisch wirkenden Endothelins werden für diese Effekte verantwortlich gemacht.

• **Folgen:** Die resultierende Ischämie führt über eine Schädigung des Endothels zu einer weiter reduzierten Bildung von vasodilatatorischen Substanzen und zu einer verminderten Reaktivität der Gefäßwand auf vasodilatatorische Reize. Die Vorgänge führen zu einer Verstärkung der Ischämie mit direkten Effekten auf die Tubuluszellen.

► **Tubuloglomeruläres Feedback.** Ein weiterer (theoretischer) Erklärungsansatz, der noch nicht bis ins Detail verstanden ist, ist das tubuloglomeruläre Feedback: Ein struktureller Tubulusschaden schränkt die Resorptionskapazität des Tubulusapparats ein, worauf die Konzentration von Natrium und Chlorid im distalen Teil der aufstei-

genden Henle-Schleife im Bereich der Macula densa steigt. Dieser Konzentrationsanstieg wird über Zellen in der Macula densa registriert. Postuliert wird, dass es zu einer Signalübertragung an Zellen des juxtaglomerulären Apparats kommt, was zu einer Vasokonstriktion der afferenten Arteriole führt. Ein möglicher Mediator ist Adenosin. Weil auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert wird, verstärkt sich die Vasokonstriktion und die glomeruläre Perfusion wird weiter reduziert. Der ursprüngliche Sinn dieses Systems scheint in einem Salzverlustschutz zu liegen.

Zelluläre und molekulare Mechanismen der akuten tubulären Nekrose

Merke



Die akute tubuläre Nekrose (ATN) ist eine pathologische Diagnose, der zumeist eine ischämische oder toxische Schädigung zugrunde liegt. Der Begriff ATN wird als Überbegriff für eine morphologische Schädigung von Tubuluszellen aufgefasst, obwohl nur ein kleiner Teil der geschädigten Tubuluszellen nekrotisch, der größere Teil jedoch nur geringfügig geschädigt wird.

Die Mechanismen, die zur Schädigung der Tubuluszellen führen, beinhalten biochemische und strukturelle Veränderungen. Die Faktoren wirken nicht isoliert, sondern sind in ihren Wirkungen miteinander verknüpft.

Adenosintriphosphat-Depletion

► **Energieträger.** Energieträger sind für die hohen energetischen Leistungen der Tubuluszellen essenziell. Die proximalen Tubuluszellen sind in ihrem Energietstoffwechsel auf die aerobe ATP-Produktion der Mitochondrien angewiesen. Ihr hoher Energiebedarf hat sein morphologisches Korrelat in der großen Mitochondrienanzahl pro Zelle, die nahezu 30 % der Zellmasse ausmacht.

► **ATP-Verlust.** Im Rahmen einer ischämischen Nierschädigung fällt durch das verringerte Sauerstoffangebot die intrazelluläre ATP-Konzentration ab. Der Abbau von ATP führt zur Bildung von ADP und AMP, Stoffwechselprodukten, die die Zelle nicht verlassen können. Nach Zufuhr von Sauerstoff stehen sie zur Regeneration von ATP intrazellulär bereit. Persistiert die Ischämie, werden sie zu den Metaboliten Adenosin, Inosin und Hypoxanthin abgebaut. Diese Metabolite sind für die Zellmembran permeabel und gehen der Zelle verloren. Bei wiederhergestellter Sauerstoffzufuhr ist deshalb keine sofortige Regeneration der ATP-Vorräte möglich. Weitere Abbauwege dieser Metabolite können zur Bildung von zytotoxischen reaktiven Radikalen führen.

Erhöhter intrazellulärer Kalziumeinstrom

► **Kalziumeinstrom.** Beim ANV wird eine erhöhte Kalziumkonzentration in geschädigten Tubuluszellen nachgewiesen. Der intrazelluläre Kalziumanstieg wird durch die Hemmung der ATP-abhängigen Kalziumtransportsysteme erklärt, die für die Aufrechterhaltung des hohen Konzentrationsgradienten von 1:10000 zwischen Extrazellulärraum und Zytosol und dem intraorganellen Raum mitverantwortlich sind.

► **Wirkung auf die Zelle.** Die Reaktion der Zelle auf den erhöhten Kalziumeinstrom hängt von der Zeitdauer und der Höhe des Kalziumstroms ab. Kalzium vermittelt direkt zytotoxische Effekte. Es aktiviert Phospholipasen und vermittelt die Konversion von Xanthin-Dehydrogenase zu Xanthinoxigenase; eine Reaktion, die zur Bildung von reaktiven Radikalen führt. Eine akute Änderung der intrazellulären Kalziumkonzentration kann auch zur Induktion von Apoptose in Tubuluszellen führen. Ein erhöhter intrazellulärer Kalziumeinstrom beeinträchtigt den mitochondrialen Energietstoffwechsel und schädigt die Struktur des Zytoskeletts.

Bildung von freien Sauerstoffradikalen

► **Radikalbildung.** Bei vielen Formen des ANV, die auf dem Boden eines Perfusionsmangels entstanden sind, kommt es wieder zur Herstellung der normalen Durchblutung. Diesen Vorgang bezeichnet man als Reperfusion. In der Reperfusionsphase werden freie Sauerstoffradikale in besonders großer Menge gebildet. Die Sauerstoffradikale werden in der Niere durch Enzyme wie Cyclooxygenasen, die Xanthinoxidase und durch einwandernde neutrophile Granulozyten freigesetzt.

► **Wirkung der Sauerstoffradikalen.** Als Folge der Sauerstoffradikalbildung kann es zur Peroxidation von Lipiden, Oxidation von Zellproteinen, direkter DNA-Schädigung und Zerstörung von Zellmembranen kommen. Die Zelle ist normalerweise durch die Bildung von Radikalfängern wie Superoxid-Dismutase in der Lage, die natürlich anfallenden Mengen von Sauerstoffradikalen zu neutralisieren. Ein massiver Anfall führt jedoch zur Überlastung des zellulären Schutzesystems und zur Schädigung der Zellen.

Aktivierung von Phospholipase A₂

Die Phospholipase A₂ hydrolysiert Phospholipide zu freien Fettsäuren und Lysophospholipiden. Die Aktivierung der Phospholipase A₂ im Rahmen einer Tubulusschädigung verändert die Permeabilität von Zell- und anderen mitochondrialen Membranen. Die Peroxidation von Membranlipiden bedingt eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber der Phospholipase A₂. Arachidonsäure, ein Stoffwechselprodukt der Phospholipase A₂, wird zu Eicosanoiden verstoffwechselt, die in der Niere vasokonstriktori-

sche und chemotaktische Effekte vermitteln. Durch diese Effekte kann es zu einer prolongierten Nierenschädigung kommen.

Infiltration von Entzündungszellen

► **Prinzipien der Sekundärschädigung.** Der Verlust der Nierenfunktion beim ANV wird nicht nur durch die Primärschädigung bestimmt, sondern auch sekundäre Veränderungen sind von pathophysiologischer Relevanz. Dies gilt insbesondere für die Reperfusionsphase, also die Zeit, zu der die Nieren wieder besser durchblutet werden. In dieser Phase treten Entzündungszellen aus den Gefäßen aus, insbesondere neutrophile Granulozyten. Dieser zunächst physiologisch sinnvolle Vorgang (z. B. Abräumen von Zelltrümmern) kann über das Freisetzen von Sauerstoffradikalen, Proteasen und Elastasen direkt die Niere schädigen. Durch die Sekretion von chemotaktischen Substanzen können Granulozyten weitere Entzündungszellen anlocken und hierdurch die Entzündungskaskade verstärken.

Verlust der Zellpolarität

► **Ursachen.** Die Aufrechterhaltung der Polarität ist entscheidend für die Funktionsfähigkeit von Tubuluszellen (zielgerichteter Transport). Schädigungen führen zum Zusammenbruch der komplexen Zellorientierung. Verantwortlich für diesen Prozess ist der Verlust der Intaktheit des Zytoskeletts.

► **Pathomechanismen.** Folgen der Zytoskelettstörung sind der Verlust des Bürstensaums und die Umverteilung der normalerweise basolateral angeordneten Na^+/K^+ -ATPase. Diese verteilt sich auch an apikale Bereiche der Tubuluszelle; zielgerichtete natriumgekoppelte Transportvorgänge gehen zurück.

Ein analoger Vorgang tritt bei den Integrinen auf, einer Gruppe von heterodimeren transmembranen Glykoproteinen. Integrine sind entscheidend für die **Verankerung von Tubuluszellen** an die Basalmembran. Die Verankerung findet über Interaktionen zwischen Integrinen und Proteinen der extrazellulären Matrix (EZM) der tubulären Basalmembran statt. Die Aminosäuresequenz Arg-Gly-Asp (RGD) ist ein häufig vorkommendes Motiv in Proteinen der extrazellulären Matrix (Laminin, Fibronectin und Vitronectin). Die RGD-Sequenz dient als Bindungsregion für die Integrinrezeptoren der Tubuluszellen, die so Kontakt zu EZM-Proteinen der Basalmembran aufnehmen und zur stabilen Verankerung führen. Physiologischerweise werden Integrine ausschließlich an der basolateralen Seite der Tubuluszellen exprimiert. Eine Schädigung der Tubuluszelle führt zum Verlust dieser Anordnung. Die ungezielte Umverteilung der Integrine auf der Zelloberfläche schwächt die Verankerung der Tubuluszellen in der Basalmembran.

► **Folgen des Polaritätsverlusts.** Dieser Vorgang kann zur Ablösung der Tubuluszellen von der Basalmembran ins Tubuluslumen führen. Durch die Interaktion freier Integrinrezeptoren ist die Bildung von Zellaggregaten möglich, die das Tubuluslumen verlegen können. Der dadurch bedingte Rückstau des filtrierten Primärurins hat Druckveränderungen im Glomerulus zur Folge, die die GFR reduzieren. Experimentelle Daten zeigen, dass die Gabe von RGD-haltigen Peptiden die tubuläre Zellaggregation blockiert, indem die Peptide an die frei werdenden Integrinrezeptoren binden und so die Zell-Zell-Interaktion blockieren (► Abb. 31.10).

Apoptose

► **Nekrose versus Apoptose.** Schwere Schädigungen von Tubuluszellen durch akute Ischämien oder toxische Einflüsse führen zum Absterben der Zelle durch Nekrose oder Apoptose. Die Prozesse der Nekrose und Apoptose sind sowohl morphologisch als auch biochemisch unterschiedlich. Eine massive akute Zellschädigung mit raschem intrazellulärem ATP-Abfall führt zur Nekrose. Im Gegensatz zur Nekrose ist der selbstprogrammierte Zelltod, die Apoptose, ein koordinierter Prozess, der aktiv von der Zelle gesteuert wird.

Verlauf des akuten Nierenversagens



Merke

Eine Besonderheit der Niere ist ihre Fähigkeit, einen Zelluntergang durch Regeneration von funktionellen Tubulusepithelzellen vollständig zu ersetzen. Klinisch lassen sich die Phasen des ANV klassischerweise in die Schädigungsphase mit Anstieg der Nierenretentionsparameter und häufig oligo-/anurischem Verlauf mit nachfolgender Polyurie und letztendlich einer Restitutio ad integrum einteilen. Diese Phasengliederung des ANV ist jedoch grob schematisch und keineswegs immer anzutreffen [127].

► **Schädigungsmuster.** Die Reaktion der Niere auf eine Schädigung ist vielfältig. Im Bereich des proximalen Tubulus, insbesondere im S3-Segment, sind häufig Nekrosen nachweisbar. Daneben spielt die Apoptose eine Rolle. Andere Zellen des Tubulusapparats scheinen ohne identifizierbare Veränderungen zu überleben. Zu der direkten zellulären Schädigung kommen funktionelle Aspekte wie Veränderungen in der Hämodynamik und in Transportvorgängen. Diese Schädigungsmuster sind weitgehend unabhängig von der Art der einwirkenden Noxe.

► **Regenerationsmuster.** Im Verlauf der Regenerationsphase werden die durch Nekrose, Apoptose oder durch Ablösung ins Tubuluslumen verloren gegangenen Tubu-

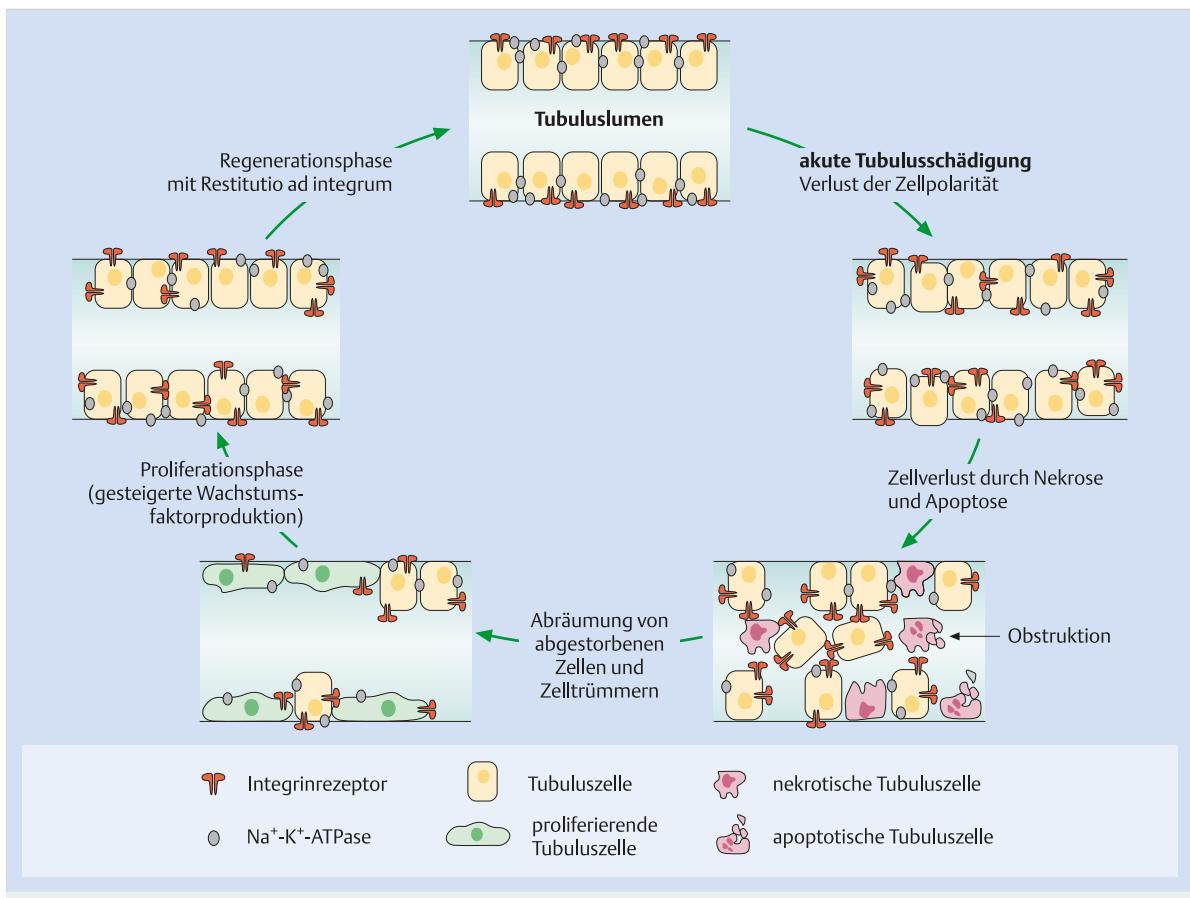


Abb. 31.10 Bedeutung der Zellpolarität bei der akuten tubulären Nekrose. Das primär schädigende Ereignis (Ischämie oder Toxinwirkung) führt zunächst zu funktionellen Veränderungen der betroffenen Tubuluszellen. Ein Polaritätsverlust durch Schädigung des Zytoskeletts ist sehr früh nachweisbar. Später kommt es auch zu strukturellen Tubulusdefekten, die zum Absterben durch Nekrose oder Apoptose führen und eine Obstruktion verursachen können. Die Mehrzahl der Zellschäden ist jedoch subletal. Die durch Nekrose, Apoptose oder Ablösung ins Tubuluslumen gelangten Zellen werden beseitigt und durch eine gesteigerte Proliferationsrate der überlebenden Restzellfraktion ersetzt. Die vermehrte Produktion von Wachstumsfaktoren wie insulinähnlicher Wachstumsfaktor (IGF), Hepatozytenwachstumsfaktor (HGF) und epidermaler Wachstumsfaktor (EGF) induziert diesen Prozess mit. Ist eine ausreichende Tubuluszellzahl erreicht, folgen Redifferenzierungsvorgänge mit anschließender Regeneration und Restitutio ad integrum. [116], [136]

luszellen beseitigt und durch vermehrte Zellteilungsrate der überlebenden benachbarten Tubuluszellen ersetzt. Der Zellteilungsvorgang der Tubuluszellen ist zum großen Teil noch unverstanden, geht aber mit Entdifferenzungsprozessen einher, die Parallelen zur Embryonalphase aufweisen. Voraussetzungen für die Wiederherstellung der Tubulusintegrität sind eine überlebende Restfraktion von Tubuluszellen und eine intakte Basalmembran, die als Gerüst für die Tubuluszellregeneration dient. Zellen des distalen Tubulus, die sich durch eine geringe Vulnerabilität gegenüber den meisten ischämischen und toxischen Schädigungen auszeichnen, sind durch die Produktion von lokalen Wachstumsfaktoren aktiv an den Regenerationsprozessen beteiligt. Inwiefern auch die Einwanderung von adulten Stammzellen bei der Repopulation des Tubulusepithels eine Rolle spielt, ist noch unklar.

► **Wachstumsfaktoren.** Die wichtigsten Wachstumsfaktoren für die Regeneration des Tubulusepithels sind Insulin-like Growth Factor (IGF), Epidermal Growth Factor (EGF) und Hepatocyte Growth Factor (HGF) (► Abb. 31.10). In tierexperimentellen Studien führte die Applikation dieser Faktoren zu einer beschleunigten Wiederherstellung der Tubulusintegrität und einem verkürzten Verlauf des ANV.

► **Therapie.** Neue Therapiekonzepte für das ANV, die sich direkt von den oben aufgeführten pathophysiologischen Konzepten ableiten, z. B. Applikation von Wachstumsfaktoren, waren in größeren Studien leider bisher ohne Erfolg. Auch die medikamentöse Therapie durch Diuretika, Dopamin, Theophyllin und Prostaglandin E₁ zeigte keinen gesicherten Benefit bei potenziell schädlichen Nebenwir-

kungen. Zusammenfassend besteht aktuell die Therapie des ANV in der Vermeidung sekundärer Nierenschädigungen und dem Erhalt eines adäquaten intravasalen Volumenstatus und eines ausreichenden Herzzeitvolumens mit entsprechenden Nierenperfusionsdrücken sowie der rechtzeitigen Behandlung von Komplikationen (z. B. Dialysebehandlung).

31.2.4 Toxische Nephropathien

Merke



Nierenschädigungen durch Toxine oder Medikamente sind eine der häufigsten Ursachen für Nierenfunktionsverschlechterungen. Mehr als 100 Toxine sind bekannt, die direkte Schädigungen unterschiedlicher Strukturen der Niere hervorrufen. Die meisten Nephrotoxine reichern sich im S 1/S 2- oder S 3-Segment der proximalen Tubuluszellen an. Dies sind auch die Regionen der Niere, die am häufigsten von toxischen Schädigungen betroffen sind.

► **Prädisponierende Faktoren.** Es gibt eine Reihe von Faktoren, die zur Prädisposition der Niere für toxische Schädigungen führen:

- **Toxineinfluss:** Die Niere ist in Bezug auf ihr Organ- gewicht das am stärksten durchblutete Organ des Körpers. Dies hat zur Folge, dass die Niere zirkulierenden Toxinen mehr als andere Organe ausgesetzt ist.
- **Toxinabsorption:** Der Aufbau der proximalen Tubuluszellen mit der enormen Oberflächenvergrößerung durch die Bürstensäume optimiert absorptive Funktionen. Viele glomerulär filtrierte Noxen werden deshalb rückresorbiert und reichern sich in den Tubuluszellen an.
- **Toxinakkumulation:** Die Tubuluszellen der Niere haben Transportersysteme, die zu einer selektiven Aufnahme von Toxinen führen und über gesteigerte Akkumulation in den Tubuluszellen eine direkte Zellschädigung zur Folge haben.
- **Zellvulnerabilität:** Die Vielzahl von Transportleistungen der Tubuluszellen führt zu einem hohen Energie- und Sauerstoffverbrauch. Zusätzlich sind Abschnitte des Tubulusbereichs schon physiologischerweise einer niedrigen Sauerstoffsättigung ausgesetzt, die eine Voraussetzung für die Aufrechterhaltung des osmotischen Gradienten in der Niere ist. Entsprechend sind diese Regionen besonders vulnerabel gegenüber Stoffen, die zu einer weiteren Verschlechterung der Sauerstoffzufuhr führen.
- **Pathomechanismen.** Bei der Betrachtung pathophysiologischer Mechanismen klinisch wichtiger toxischer Nephropathien muss berücksichtigt werden, dass häufig nicht eine einzelne Substanz isoliert wirkt, sondern dass

mehrere nephrotoxische Substanzen gleichzeitig wirken. Daneben gibt es pathophysiologische Zustände, die zu einer erhöhten Prädisposition der Niere für Schädigungen führen (z. B. Volumendepletion, Herzinsuffizienz, Sepsis oder eine eingeschränkte Nierenfunktion). Die Mechanismen ausgewählter toxischer Nephropathien sollen im Folgenden exemplarisch dargestellt werden.

Kontrastmittelnephropathie

Merke



Die Kontrastmittelnephropathie (KM-Nephropathie) ist eine akute (wenige Tage) Nierenfunktionsverschlechterung nach der Applikation von Kontrastmittel und tritt in erster Linie bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren auf. Insbesondere wenn bereits eine Niereninsuffizienz und/oder große Proteinurie vorliegt, steigt die Rate auf bis zu 30 % an (Kreatinin > 1,6 mg/dl).

► **Risikofaktoren.** Risikofaktoren der Kontrastmittel-nephropathie sind [7], [101], [121]:

- vorbestehende Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus (insbesondere in Kombination mit einer Niereninsuffizienz)
- fortgeschrittene Herzinsuffizienz (verminderte Nierenperfusion)
- Zustände mit Volumendepletion (verminderte Nierenperfusion)
- Art und Menge des Kontrastmittels
- Plasmozytom
- gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Medikamente

► **Pathomechanismen.** Pathophysiologisch liegen der Nierenfunktionsverschlechterung eine KM-induzierte renale Vasokonstriktion mit renaler Minderperfusion und eine direkte Schädigung der Tubuluszellen durch das KM zugrunde.

Therapeutische Versuche, in die pathophysiologischen Vorgänge einzutreten, z. B. durch die Gabe von Endothelinrezeptorblockern oder die Verabreichung von Theophyllin, das zur Blockade der adenosinvermittelten Gefäßverengung führt, waren im Tierexperiment erfolgreich. In großen klinischen Studien bei Patienten nach Kontrastmittelgabe konnte jedoch keine Überlegenheit gegenüber einer ausreichenden Hydratation durch Volumengabe vor und nach Kontrastmittelapplikation belegt werden [33].

Analgetikanephropathie

Merke

Unter diesem Überbegriff versteht man eine Nierenschädigung durch die Gabe von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR). Die Schädigungen der Niere durch NSAR sind unterteilbar in akute und chronische Veränderungen.

M!

► **Pathomechanismus.** Vertreter der NSAR wie Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure haben einen gemeinsamen Wirkungsmechanismus: Sie blockieren die Cyclooxygenasen 1 und 2 und deren Stoffwechselprodukte, die Prostaglandine [88], [117]. Die renale Prostaglandinsynthese ist an der Regulation der renalen Hämodynamik beteiligt.

- Im **Normalzustand** sind die Produkte des Prostaglandinstoffwechsels wie Prostacyclin und Prostaglandin E₂ (vasodilatatorische Wirkung) sowie Prostaglandin H₂ und Thromboxan (vasokonstriktorische Wirkung) von untergeordneter Rolle für die renale Perfusion.
- In Situationen mit **renaler Minderperfusion**, z. B. bei Nierenarterienstenosen, Herzinsuffizienz oder Volumenmangelzuständen, kommt es zu einer prostaglandinvermittelten Dilatation der afferenten Arteriole mit einer Verbesserung der Nierendurchblutung. Die Gabe von NSAR kann in dieser Situation durch Blockade der Prostaglandinsynthese die glomeruläre Perfusion abrupt reduzieren und zum ANV führen.

Aminoglykosidnephropathie

Merke

Aminoglykoside spielen eine wichtige Rolle bei der Therapie von schweren Infektionen mit gramnegativen Erregern. In 10–20 % der Fälle treten im Verlauf der Therapie jedoch Nierenschädigungen auf.

M!

► **Pathomechanismus.** Aminoglykoside werden glomerulär filtriert und z. T. im proximalen Tubulus rückresorbiert [27], [152]. Die polykationischen Aminoglykoside werden im Bereich des Bürstensaums der Tubuluszellen an die anionisch geladene Phospholipidmembran gebunden und über Pinozytose in die Zelle aufgenommen. Sie fusionieren mit zellulären Lysosomen. In den Lysosomen werden Abbauvorgänge von Lipiden gehemmt, was zur Überladung der Lysosomen führt. Diese Lysosomen können rupturieren und Proteasen freisetzen, die direkt eine Zellschädigung verursachen können. Das Vollbild der aminoglykosidinduzierten Nephropathie zeigt die morphologischen Zeichen der akuten tubulären Nekrose und führt klassischerweise 7–10 Tage nach Therapiebeginn zu einem ANV.

Calcineurinhemmer

Merke

Calcineurinhemmer wie Ciclosporin und Tacrolimus, die im Rahmen der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantationen und bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden, können – abhängig von der Dosierung – nephrotoxisch sein und zur Entwicklung einer tubulointerstitiellen Fibrose beitragen. Bei der calcineurinhemervermittelten Nephropathie kann man zwischen akuten funktionellen Veränderungen und einer chronischen Toxizität unterscheiden.

M!

► **Pathomechanismen.** Calcineurinhemmer steigern dosisabhängig die Vasokonstriktion der afferenten Arteriole, was einen Abfall der GFR bewirken kann (prärenales ANV) [35], [64]. Die calcineurinhemmerinduzierte Vasokonstriktion wird vermittelt über:

- Mediatoren wie Endothelin und Thromboxan A₂
- Aktivierung des sympathischen Nervensystems
- Hemmung des vasodilatatorisch wirkenden Stickstoffmonoxids (NO)

Die Vasokonstriktion mit konsekutiver renaler Minderperfusion ist funktioneller Natur und nach Absetzen oder Dosisreduktion reversibel.

Im Gegensatz zu den funktionellen Veränderungen der akuten Calcineurinhemmer-Effekte kommt es bei chronischen Nierenschädigungen durch Calcineurinhemmer zu strukturellen Veränderungen der afferenten Arteriolen und zur Entwicklung einer tubulointerstitiellen Fibrose.

Zytostatika

Merke

Pharmakologische Therapieverfahren in der Hämatologie und Onkologie verursachen z. T. erhebliche Nebenwirkungen an der Niere. Diese können von subklinischer Nierenfunktionseinschränkung bis zum ANV reichen.

M!

► **Pathomechanismen.** Differenzialdiagnostisch müssen insbesondere bei hämatologischen Neoplasien eine direkte Nierenbeteiligung und bei einem massiven therapieinduzierten Tumorzerfall die intratubuläre Obstruktion durch Harnsäurekristalle gegenüber den nephrotoxischen Wirkungen der Medikamente abgegrenzt werden [53]. Für eine Vielzahl von Substanzen sind die pathophysiologischen Vorgänge der Nierenschädigung nur ansatzweise geklärt.

Lithiumnephropathie

Merke

Die Langzeittherapie psychisch kranker Patienten mit Lithium kann als Nebenwirkung zu unterschiedlichen Schädigungen der Niere führen. Im Vordergrund stehen Defekte in der Konzentrationsfähigkeit der Niere, die in ihrer kompletten Ausprägung zum nephrogenen Diabetes insipidus führen können.

M!

► **Pathomechanismus.** Ursache ist ein gehemmter Signaltransduktionsweg des atrial natriuretischen Peptids (ANP) durch Lithium [30], [118]. Der ANP-induzierte cAMP-Anstieg in Zellen des Sammelrohrs wird durch die lithiumvermittelte Blockade der Adenylatzyklase gehemmt. Als Folge kommt es zu einer Blockade der physiologischen ANP-Effekte und zu einer reduzierten Konzentrationsfähigkeit der Sammelrohrzellen.

31.2.5 Zystennieren

M!

Merke

Zystische Nierenerkrankungen ist ein Sammelbegriff für Krankheitsbilder unterschiedlicher Ätiologie, Pathogenese, klinischer Manifestation und Prognose (► Tab. 31.4).

Tab. 31.4 Zystische Nierenerkrankungen.

Typ	Krankheitsbilder
angeborene zystische Nierenerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung • autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung • Nephronophthisekomplex • Markschwammnieren
Nierenzysten im Rahmen von Phakomatosen	-
erworbenen Nierenzysten	<ul style="list-style-type: none"> • Solitärzysten • multizystische Veränderungen der Nieren bei chronischer Niereninsuffizienz

► **Einteilung.** Prinzipiell sind angeborene von erworbenen zystischen Nierenerkrankungen zu unterscheiden:

• **Angenommene zystische Nierenerkrankungen:** Verschiedene Arten von vererbten zystischen Nierenerkrankungen können zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz führen. Ein Teil dieser Erkrankungen manifestiert sich auch durch Zystenbildung in anderen Organen (Leber, Aneurysmen der Gehirnarterien). Weiterhin können angeborene Nierenzysten im Rahmen von Phakomatosen (tuberöse Sklerose, von Hippel-Lindau-Syndrom) vorkommen.

• **Erworben zystische Nierenerkrankungen:** Im Gegensatz hierzu entwickeln sich erworben Zysten häufig bei Patienten, die an einer chronischen Nierenerkrankung leiden.

► **Ursprung und Abgrenzung der Nierenzysten.** Obwohl sich die einzelnen zystischen Nierenerkrankungen grundlegend unterscheiden, liegt allen eine Umwandlung von Tubuli und/oder Sammelrohren in Zysten zugrunde. Zysten als flüssigkeitsgefüllte, blind endende Strukturen (typisch für andere Organe) sind in der Niere selten. Renale Zysten kommunizieren meist mit dem Lumen von Tubuli und/oder Sammelrohren, aus denen sie entstehen. Man spricht von **Zysten**, wenn ihr Durchmesser mehr als 200 µm beträgt, und von **Zystennieren**, wenn pro Niere mehr als 3 Zysten vorliegen.

► **Morphologie der Zystenwand.** Die Wand von Nierenzysten ist aus hyperplastischem tubulärem Epithel aufgebaut, das in der Frühphase noch morphologische und funktionelle Charakteristika seines Ursprungsorts aufweist. Mit zunehmender Vergrößerung dedifferenziert das Zystenwandepithel, sodass sich die Ursprungscharakteristika verlieren. Zusätzlich zu Epithelzellen finden sich diffuse Infiltrationen von Entzündungszellen wie Makrophagen/Monozyten oder auch Lymphozyten in den Zystenwänden und im umgebenden Interstitium, was bei manchen Zysten auf eine mögliche pathogenetische Rolle einer lokalen Entzündung hindeutet [143].

► **Pathophysiologie der Zystenbildung.** Allen Zysten gemeinsam ist eine initial gesteigerte Proliferation von Tubulusepithel (► Abb. 31.11). Dieses gesteigerte Wachstum ist vermutlich je nach Ätiologie durch folgende **Faktoren** bedingt:

- veränderte Basalmembran mit fehlender Kontaktinhibition der Zelle
- gestörte Zellzyklusregulation der Zelle (z. B. durch Mutationen von Wachstumssuppressor-Genen)
- lokal gesteigerte Wachstumsfaktoren und Zytokine

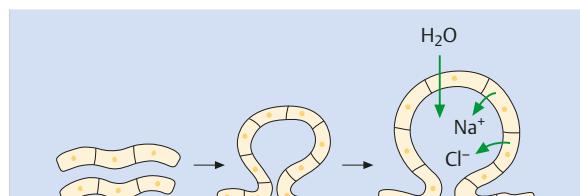


Abb. 31.11 Prinzipielle Pathomechanismen der Zystenentstehung. Erst wachsen die Tubuluszellen vermehrt. Durch Sekretion von Wasser und Elektrolyten nimmt das Volumen der Zyste weiter zu.

Diese Faktoren können auch additiv wirken. Zur weiteren Volumenzunahme der Zysten trägt eine Flüssigkeitsansammlung bei: Zystenepithel kann aktiv Na^+ und Cl^- in das Lumen der Zyste sezernieren, was zum Einstrom von Wasser führt.

► **Zusammensetzung der Zystenflüssigkeit.** In der Anfangsphase der Zystenbildung kann die Elektrolytzusammensetzung der Zystenflüssigkeit auf entsprechend vor kommende Transporter und damit auf das ursprüngliche Tubulus-/Sammelrohrsegment hinweisen. Experimentelle Daten belegen eine wichtige Rolle von cAMP als Stimulator der Flüssigkeitssekretion in das Zystenlumen. Außerdem enthält die Zystenflüssigkeit Wachstumsfaktoren, die zur weiteren Proliferation des Epithels und damit zur Ausdehnung der Zyste führen können. Durch gesteigerte Proliferation können auch Mikropolypten entstehen, die den Abfluss der Zystenflüssigkeit in den drainierenden Tubulus verhindern.

Folge der sich vergrößernden Zysten ist eine Verdrängung und Schädigung des normalen Nierengewebes, was schließlich zu einer Niereninsuffizienz führt.

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung



Merke

Etwa 5 Mio. Menschen leiden weltweit an dieser Systemerkrankung. Zysten finden sich außer an den Nieren oft in der Leber, seltener in Milz und Pankreas. Bei 10–40 % der Patienten treten Aneurysmen der Hirnarterien auf. Auch Herzfehler wie ein Mitralklappenprolaps kommen gehäuft vor. Im Alter von 60 Jahren sind bis zu 45 % der Patienten mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung dialysepflichtig.

► **Genetische Grundlagen.** Das für etwa 85 % der Fälle verantwortliche Gen PKD1 ist auf Chromosom 16 lokalisiert und kommt in einer Häufigkeit von 1:1000 vor. Ein weiteres Gen (PKD2) findet sich auf Chromosom 4 und ist für die restlichen Fälle verantwortlich. Es sind jedoch auch vereinzelt Familien mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung bekannt, bei denen weder PKD1- noch PKD2-Mutationen vorliegen, sodass weitere Gene in Einzelfällen für dieses Krankheitsbild verantwortlich sind.

- PKD1 codiert für ein Protein, das Polycystin 1 genannt wird (► Abb. 31.12). Dieses Protein ist stark glykosiert und vermutlich membranassoziiert mit einem ausgeprägten extrazellulären Anteil, der verschiedene Domänen aufweist. In der normalen Niere kommt Polycystin 1 in fast allen Tubulusabschnitten vor.

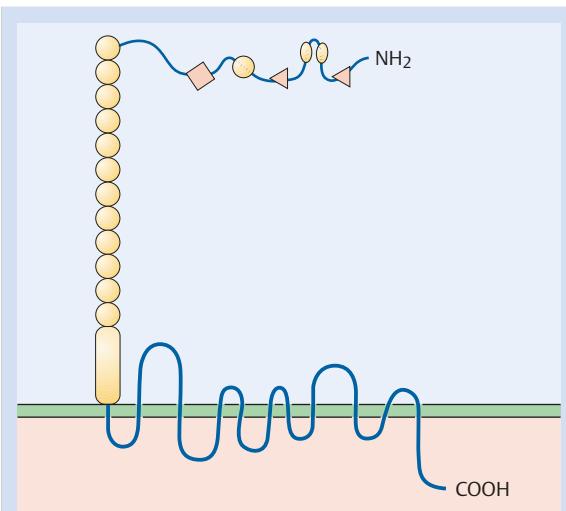


Abb. 31.12 Modell von Polycystin 1, dem Genprodukt von PKD1. Das komplexe Protein enthält verschiedene Domänen, wie immunglobulinähnliche Strukturen, eine Leptindomäne, fibronectinähnliche Abschnitte, eine LDL-Rezeptor-Domäne sowie leucin- und cysteinreiche Elemente.

- PKD2 codiert für das Protein Polycystin 2, das Strukturbereiche aufweist, die Polycystin 1 ähnlich sind. Polycystin 2 kann an Polycystin 1 binden und es stabilisieren.

► **Pathomechanismen.** Beide Proteine sind Bestandteil eines Multikomplexes, der extrazelluläre Matrixproteine mit Komponenten des Zytoskeletts verbindet. Mutationen von PKD1 und PKD2 führen zu einem Abbruch der Proteinketten mit Fehlen der PKD1-PKD2-Interaktionsdomäne. Die gestörte Interaktion der beiden Polycystine führt dazu, dass Polycystin 1 in 80 % der Zysten von Patienten mit autosomal-dominanter polyzystischer Niere überexprimiert und nur in etwa 20 % deletiert ist. Da extrazelluläre Matrixproteine zu einer Kontaktinhibition der Proliferation von umgebenden Zellen führen, könnte eine gestörte Bindung des Polycystinmultikomplexes bei PKD1- oder PKD2-Mutationen an extrazelluläre Matrixproteine zu einer gesteigerten Proliferation von Tubuluszellen führen. Dies könnte die Grundlage der Zystenbildung sein.

Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung

Merke

Diese Erkrankung ist selten und kommt einmal bei 6 000–14 000 Geburten vor. Säuglinge mit autosomal-rezessiver polyzystischer Nierenerkrankung sterben in der Regel kurz nach der Geburt an Niereninsuffizienz und pulmonalen Fehlbildungen. Kinder, die die ersten Lebensjahre überleben, entwickeln später Leberzirrhosen mit portalem Hypertonus. Das Gen für die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung wurde auf Chromosom 6 lokalisiert.

M!

Nephronophthisekomplex

Merke

Die familiäre juvenile Nephronophthise (NPH) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Ausbildung einer progressiven tubulointerstitiellen Schädigung (initial Entzündung, später Fibrose und Atrophie der Tubuli) sowie Zystenbildung charakterisiert ist [57].

M!

Diese Erkrankung führt etwa zum Zeitpunkt der Pubertät zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Weniger häufige Varianten, die eine terminale Niereninsuffizienz im sehr frühen Kindesalter und in der späten Adoleszenz zur Folge haben, konnten ebenfalls beschrieben werden. Aufgrund der tubulointerstitiellen Veränderungen fallen die Kleinkinder klinisch zuerst durch eine Polyurie mit fehlendem Konzentrationsvermögen auf. Etwa 5–10% aller Kinder mit terminaler Niereninsuffizienz leiden an dieser Erkrankung. Zum Nephronophthisekomplex zählt das Senior-Løken-Syndrom, das zu Retinadegeneration mit Erblindung und Niereninsuffizienz führt.

► **Genetische Grundlagen.** Bisher wurden Mutationen in 4 Genen entdeckt (NPHP1–4), von denen Defekte in NPHP1 und NPHP4 mit der juvenilen NPH assoziiert sind, während Defekte in NPHP2 und NPHP3 bei der infantilen bzw. adoleszenten NPH auftreten. NPHP1 wurde auf Chromosom 2 lokalisiert und codiert das Protein Nephrocystin. NPMP2 codiert das Protein Inversin.

Markschwammnieren

Merke

Markschwammnieren sind durch Dilatation der Sammelleiter gekennzeichnet. Eine oder mehrere Pyramiden sind betroffen, in 70 % der Fälle kommen Veränderungen in beiden Nieren vor.

M!

Über die Pathogenese ist wenig bekannt. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Familiäre Häufungen sind beschrieben [69]. Manchmal sind Markschwammnieren mit anderen kongenitalen Fehlbildungen assoziiert. Als Komplikation entwickeln sich Nierensteine und eine Hämaturie. Eine distale tubuläre Azidose trägt zur Nierensteinbildung bei. Markschwammnieren werden oft erst durch diese Komplikationen in der 4. oder 5. Lebensdekade symptomatisch. Eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist äußerst selten.

Erworbene Nierenzysten

Merke

Solitärzysten sind die häufigsten Zystenerkrankungen der Niere. Sie sind in der Regel asymptomatisch und werden oft durch Zufall bei sonografischen Untersuchungen entdeckt. Es wird angenommen, dass eine lokale Proliferation von Tubulusepithel für die Entstehung von Solitärzysten wichtig ist.

► **Pathomechanismen.** Multiple Zysten entwickeln sich oft bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. In seltenen Fällen können sich in diesen Zysten durch Transformation Tumoren (Adenokarzinome) entwickeln. Eine Dysregulation von wachstumsfördernden und -hemmenden Substanzen, bedingt durch die chronische Niereninsuffizienz, sowie Störungen des Immunsystems scheinen für die Wachstumsprozesse dieser Zysten verantwortlich zu sein. In der Zystenflüssigkeit von Patienten mit multiplen erworbenen Zysten wurden Wachstumsfaktoren wie EGF nachgewiesen.

31.2.6 Glomeruläre Erkrankungen

Glomerulonephritiden und Glomerulopathien

Merke

Glomerulonephritiden sind Erkrankungen mit einer immunpathologischen Genese. Sie treten in beiden Nieren auf und können alle (diffus) oder nur einzelne Glomeruli (fokal) betreffen (► Abb. 31.13). In den Glomeruli können alle Kapillarschleifen betroffen (global) oder nur einzelne Abschnitte des Glomerulus (segmental) erkrankt sein. Man unterscheidet primäre von sekundären Glomerulonephritiden [24].

M!

Da es außer den Glomerulonephritiden noch andere glomeruläre Erkrankungen gibt, hat man den Terminus **Glomerulopathien** als Überbegriff für alle glomerulären Erkrankungen gewählt.

- **Glomerulonephritisformen.** Die Glomerulonephritiden können auf unterschiedliche Weisen eingeteilt werden:
 - Bei **primären** Glomerulonephritiden sind ausschließlich Glomeruli vom Krankheitsprozess betroffen, bei **sekundären** Glomerulonephritiden ist der glomeruläre Schaden nur Teil einer systemischen Erkrankung.

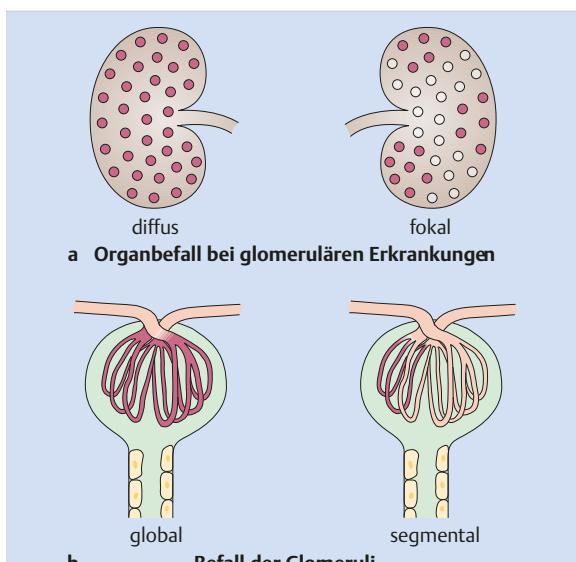


Abb. 31.13 Organbefall bei glomerulären Erkrankungen.

a Im Rahmen glomerulärer Erkrankungen können alle (diffus) oder nur einzelne Glomeruli (fokal) erkrankt sein.

b Innerhalb des Glomerulus sind alle Kapillarschleifen (diffus) oder nur einzelne Abschnitte betroffen (segmental).

- Entsprechend dem klinischen Verlauf kann man Glomerulonephritiden in **akute** und **chronische** Formen ein teilen. Der Begriff chronische Glomerulonephritis ist allerdings verwirrend, da es über den Entstehungszeitraum dieser so klassifizierten Erkrankungen keine Daten gibt. Am besten wird dieser Begriff angewandt, wenn man den Krankheitsverlauf prospektiv beurteilen kann.
- Eine klinisch-pathologische **Sonderform** ist die rasch progrediente Glomerulonephritis, deren Definition auf morphologischen und klinischen Charakteristika be ruht.

Pathophysiologische Folge glomerulärer Erkrankungen ist der Verlust der Permselektivität, was zu den klinischen Zeichen der Hämaturie und Proteinurie und zur Abnahme der glomerulären Filtrationsleistung führt.

Immunpathogenese von Glomerulonephritiden

Merke

Bei der Entstehung von Glomerulonephritiden spielen immunologische Vorgänge eine entscheidende Rolle. Die immunologischen Mechanismen kann man in lokale (im Glomerulus stattfindende) oder systemische (humorale und zelluläre) unterteilen.

M!

Während die formale Pathogenese in den Glomeruli auf grund tierexperimenteller Modelle gut beschrieben ist, bleibt die Ätiologie der meisten Glomerulonephritiden noch unklar.

► **Immunologische Grundlagen.** Entscheidende immunologische Störung ist die Entwicklung einer Reaktion gegen körpereigene oder exogene Antigene. Bei körpereigenen Antigenen ist diese Reaktion durch den Toleranzver lust gegenüber glomerulären Matrix- oder Zellbestandteilen bedingt. Neben diesen gegen eigenes Gewebe gerichteten Reaktionen können exogene Antigene wie Medikamente oder pathogene Erreger eine auslösende Funktion haben. Auch hier nimmt man an, dass eine Störung der Immuntoleranz vorliegt und die Reaktionen durch die exogenen Antigene getriggert werden [76].

► **Antigen-Antikörper-Reaktionen.** Antigen-Antikörper-Reaktionen können auf verschiedene Weise glomeruläre Strukturen schädigen:

- Die lokale Schädigung an glomerulären Strukturen kann dadurch initiiert werden, dass Antikörper eines expandierenden B-Zell-Klons an **Antigene in Glomeruli** binden. Wichtige niereneigene Antigene bei einer durch Antikörper vermittelten Reaktion sind z. B. die Kollagenketten der Basalmembran oder Zelloberflächenmoleküle.

- Antigene können jedoch auch in **Glomeruli** abgelagert werden. Dabei spielt deren elektrische Ladung und ihre chemische Zusammensetzung eine wichtige Rolle. Bedingt durch die negative Ladung der Kapillarwand, binden positiv geladene Antigene besonders leicht. Ein Beispiel sind positiv geladene Histone, die sich an der Filtrationsbarriere ablagern und mit Antikörpern Immunkomplexe bilden. Dieser Vorgang ist bei der Lupusnephritis von pathogenetischer Bedeutung. Wenn zirkulierende Antikörper mit in Nieren abgelagerten Antigenen reagieren und dort Immunkomplexe bilden, spricht man von einer **In-situ-Immunkomplexbildung**. Wichtige implantierte Antigene sind:
 - Virus- und Bakterienbestandteile (z. B. Hepatitis B)
 - Medikamente
 - Immunglobuline
- Antikörper können aber auch mit **Antigenen in der Zirkulation** reagieren und Immunkomplexe bilden. Diese präformierten Immunkomplexe können sich in der Niere ablagern und dort eine sog. Immunkomplexnephritis aus zirkulierenden Immunkomplexen in Gang setzen. Dieser Vorgang ist wahrscheinlich durch den hohen Blutfluss durch die Nieren passiv bedingt.

- **Zellulär vermittelte Reaktionen.** Neben den humoralen, also antikörpervermittelten Ursachen spielen auch Immunzellen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese von Glomerulonephritiden. T-Zellen reagieren wie Antikörper gegen das gleiche Antigen und lassen sich in entzündlichen Glomeruli ebenso wie Monozyten nachweisen. Durch die Freisetzung von Mediatoren aus den T-Zellen oder direkten T-Zell-Gewebekontakt entstehen lokale Schäden.

Immunologische Schädigung des Glomerulus

- **Mechanismen.** Bei der Pathogenese der Glomerulonephritiden wird zwischen entzündlichen und nicht entzündlichen Mechanismen unterschieden:
 - Bei den **entzündlichen Formen** herrschen die Infiltration von Entzündungszellen in die Glomeruli und das Wachstum ortsständiger glomerulärer Zellen vor. Daneben kann es zu Thrombosen, Nekrosen oder zu extrakapillären Proliferationen kommen.
 - Bei den **nicht entzündlichen Glomerulonephritiden** fehlen diese Merkmale und es kommt zu morphologisch oft sehr diskreten Veränderungen. Im Vordergrund steht der Verlust der Permselektivitätseigenschaft des Glomerulus, wie z. B. bei der Minimal-Change-Glomerulonephritis.
- **Entzündungsursachen.** Entzündliche Glomerulonephritiden haben eine Immunkomplexbildung oder eine zellulär vermittelte antikörperunabhängige Ursache. Immunkomplexe können sich subepithelial, mesangial oder

subendothelial bilden. Diese Primärläsionen sind die Auslöser einer folgenden Kaskade von entzündlichen Reaktionen, die den Verlauf einer Glomerulonephritis prägen. Wichtig für die Entwicklung dieser Entzündungskaskade sind bei den Immunkomplexerkrankungen die Menge und die Lokalisation der Immundepots. So reagiert der Glomerulus nach Bildung subendothelialer Immundepots viel heftiger mit einer zellulären Entzündungsreaktion (wahrscheinlich leichterer Zugang aus dem Blut) als bei der Immundepotbildung im subepithelialen Raum.

Mediatoren der glomerulären Entzündung

Merke



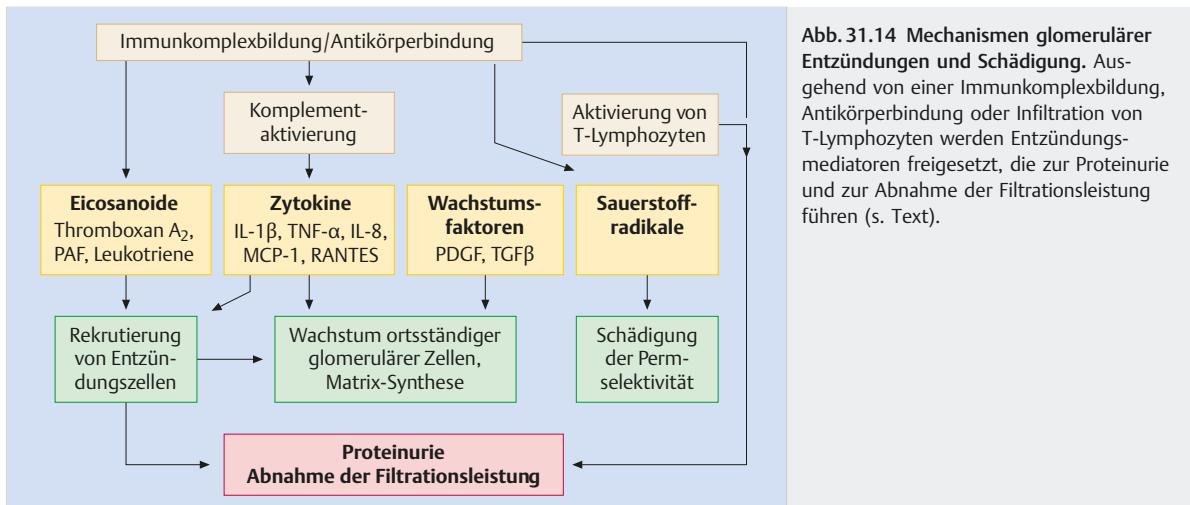
Strukturelle und funktionelle Veränderungen bei Glomerulonephritiden werden durch entzündliche Mediatoren gesteuert. Die Balance der Mediatoren ist wahrscheinlich entscheidend für das Fortschreiten oder die Heilung der Glomerulonephritiden.

► **Komplementsystem.** Die Bildung von Immundepots im Glomerulus führt zur Aktivierung des Komplementsystems, entweder über den alternativen oder den klassischen Weg. Vor allem die Bildung des membranattackierenden Komplexes C5 b-C9 (MAK) hat große pathophysiologische Bedeutung. Seine zellschädigenden oder aktiverenden Eigenschaften führen zur Freisetzung anderer Mediatoren oder induzieren Defekte. Der MAK aktiviert glomeruläre Zellen und stimuliert die Freisetzung von toxischen Sauerstoffradikalen, Eicosanoiden und Zytokinen. Diese schädigen oder aktivieren glomeruläre Zellen.

► **Eicosanoide.** Metabolite der Arachidonsäure wie Thromboxan A₂, Leukotriene und plättchenaktivierender Faktor (PAF) haben häodynamische und proinflammatorische Wirkungen.

- **Thromboxan A₂ und Leukotriene B₄ und C₄** sind Vaskonstriktoren, die den Verlust der GFR bei Glomerulonephritiden vermitteln: Sie führen zur Konstriktion afferenter Arteriolen und kontrahieren Mesangiumzellen, woraus der Rückgang der glomerulären Filtrationsleistung resultiert.
- **PAF** ist eine chemotaktische Substanz und induziert die Infiltration von Granulozyten sowie die Bildung von Sauerstoffradikalen.

► **Adhäsionsmoleküle und Zytokine.** Durch Immunkomplexbildung und Komplementaktivierung werden die proinflammatorischen Zytokine (Zellhormone) Interleukin 1 β und TNF- α freigesetzt. Sie steigern die Synthese weiterer Entzündungsmediatoren wie Adhäsionsmoleküle oder Chemokine (► Abb. 31.14, ► Abb. 31.15).



► **Chemokine.** Die Auswanderung von Leukozyten aus den Kapillaren in das glomeruläre Interstitium wird durch Chemokine reguliert. Chemokine sind Glykoproteine, die nach ihrer Bildung und Freisetzung aus geschädigten Zellen über einen Konzentrationsgradienten die gezielte Wanderung von Leukozyten in das geschädigte Gewebe steuern. Wichtige Chemokine bei der Entstehung von Glomerulonephritiden sind z. B. CCL 2 und CXCL 9/10.

► **Wachstumsfaktoren.** Der Wachstumsfaktor PDGF (Platelet derived Growth Factor) vermittelt das mesangiale Zellwachstum bei Glomerulonephritiden. Ob das gezeigte Mesangiumzellwachstum ein reparativer Vorgang oder aber pathogenetisch bedeutsam ist, hängt von der Art der Grunderkrankung ab. Dagegen hat die Ablagerung von extrazellulärer Matrix eindeutig pathogenetische Bedeutung. Entscheidend für die extrazelluläre Matrixbildung ist Transforming Growth Factor β (TGF- β). TGF- β

- steigert die Synthese von Kollagenen und anderen Matrixbestandteilen,
- verhindert über die Hemmung abbauender Metalloproteininasen die Beseitigung von Matrix,
- fördert die Bildung irreversibler Narben und die strukturelle Zerstörung des Glomerulus.

► **Sauerstoffradikale.** Bei Glomerulonephritiden werden vermehrt Sauerstoffradikale (OH⁻ oder O²⁻) gebildet. Diese führen zu:

- Zellschäden
- Verlust der Filtrationscharakteristika der glomerulären Kapillarwand
- Proteinurie

Entzündliche Reaktionen bei Glomerulonephritiden



Merke

Durch die Bildung der Entzündungsmediatoren kommt es zur Schädigung und Aktivierung von ortsständigen glomerulären Zellen. Gleichzeitig wird durch die Mediatoren eine entzündliche Reaktion im Glomerulus erzeugt.

► **Neutrophile Granulozyten.** Neutrophile Granulozyten sind v. a. bei Immunkomplex-Glomerulonephritiden in den Glomeruli nachweisbar. Sie verdauen Immunkomplexe, bilden freie Sauerstoffradikale und sezernieren Proteinasen.

► **Monozyten/Makrophagen.** Makrophagen sind bei allen Glomerulonephritiden nachweisbar. Sie sind nicht nur wegen der Produktion entzündlicher Mediatoren von Bedeutung, sondern spielen als antigenpräsentierende Zellen eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von T-Zellen.

► **T-Lymphozyten.** Obwohl viele experimentelle Befunde für eine Rolle von T-Zellen bei der Pathophysiologie von Glomerulonephritiden sprechen, ist ihre exakte Funktion nicht ausreichend charakterisiert. Wahrscheinlich liegt ihre Bedeutung darin, dass insbesondere Th 1- und Th 17-Zellen Zytokine wie Interferon γ bzw. IL-17A bilden, die den Entzündungsprozess durch Granulozyten und Makrophagen verstärken; oder aber sie regulieren das zellreiche Infiltrat bei zellvermittelter Genese.

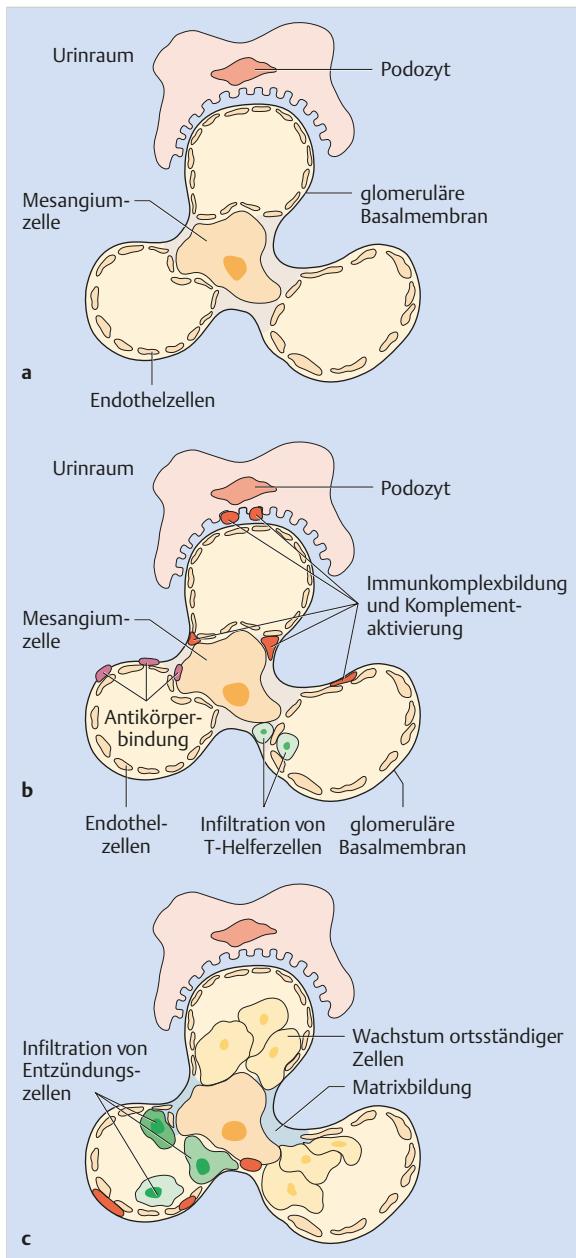


Abb. 31.15 Immunpathogenetische Entstehung von Glomerulonephritiden.

- a Normaler Verhältnisse.
- b Initiale Schäden: Initiale Ereignisse sind die Deposition oder Bildung von Immunkomplexen, die Bindung von Antikörpern an Strukturantigene oder die Infiltration von T-Helferzellen. Der Immunkomplexbildung folgt die Komplementaktivierung.
- c Entzündliche und proliferative Veränderungen: Kennzeichnend sind die Infiltration von Entzündungszellen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten), das Wachstum ortsständiger Zellen (Mesangiumzellen, Endothelzellen) sowie die gesteigerte Synthese von Matrixbestandteilen. Es folgt der strukturelle Umbau des Glomerulus, der mit Proteinurie und Abnahme der Filtrationsleistung einhergeht.

Die Rolle residenter glomerulärer Zellen

M!

Merke

Bei Immunkomplex-Glomerulonephritiden kommt es nicht nur zur Infiltration und zur Proliferation von Entzündungszellen, sondern auch die residenten glomerulären Zellen zeigen Veränderungen.

► **Wachstum von Mesangiumzellen.** Ein Phänomen ist das gesteigerte Wachstum von Mesangiumzellen, das sowohl zur Zerstörung des Glomerulus führen kann als auch reparative Eigenschaften besitzt. Die Infiltration von Entzündungszellen und das Wachstum von residenten glomerulären Zellen werden oft von einer vermehrten Synthese extrazellulärer Matrix (z. B. Kollagene I und III, Fibronectin) begleitet oder gefolgt. Bei Glomerulonephritiden kommt es sehr oft zu einer Störung des Auf- und Abbaus von Matrixproteinen; das Verhältnis ist dann zu vermehrter Synthese und geringerem Abbau verschoben – eine Voraussetzung für Strukturverlust und Vernarbung.

► **Matrixsynthese von Podozyten.** Während Mesangiumzellen ein ausgeprägtes Wachstum zeigen, sind die Podozyten zu dieser Leistung kaum befähigt. Sie zeigen bei glomerulären Erkrankungen vorwiegend eine gesteigerte Matrixsynthese.

Klassifikation der Glomerulonephritiden

Primäre Glomerulonephritiden

► **Minimal-Change-GN (MCGN).** Morphologisches Charakteristikum ist der Verlust der Fußfortsätze der Podozyten. Für die Schädigung werden humorale Produkte aus T-Zellen verantwortlich gemacht. Durch den Verlust der Podozytenfußfortsätze wird die Filtrationsbarriere gestört und es kommt zur Proteinurie. Die MCGN kommt auch als sekundäre Glomerulonephritis vor.

Diese Erkrankung ist klinisch durch eine große Proteinurie gekennzeichnet. Sehr oft tritt die Erkrankung in Verbindung mit Entzündungen (Viren), Tumoren (z. B. Morbus Hodgkin) oder Allergien (Pollen) auf.

► **Fokal-segmental sklerosierende GN (FSSGN).** Histologisch ist diese Erkrankung gekennzeichnet durch eine fokale, jedoch nicht alle Glomeruli betreffende Sklerose. Die frühen Veränderungen erfassen meist die äußeren Kapillarschleifen und treten im Glomerulus segmental auf. Elektronenoptisch findet sich ähnlich wie bei der MCGN ein diffuser Verlust der Fußfortsätze der Podozyten. Wie bei der MCGN wird auch bei der FSSGN angenommen, dass ein Toxin oder Zytokin den Podozytendefekt verursacht. Es sind aber auch genetisch bedingte Defekte in Molekülen beschrieben worden, die für die In-

tegrität und die Funktion der Podozyten verantwortlich sind. Die FSSGN tritt auch als sekundäre GN auf. HIV-Infektion, Heroinabusus und Lymphome sind die häufigsten Krankheitsbilder, in deren Verbindung die FSSGN kommt.

Zu trennen von dieser immunologisch bedingten Form ist eine **sekundäre fokale segmentale Sklerose**, die als Folge einer Reihe von „unspezifischen“ Schäden in Glomeruli auftritt. Dazu gehören der Verlust von intaktem Nierengewebe, Adipositas oder vesikouretraler Reflux. Eine glomeruläre Hyperperfusion (S.1026) wird als Pathomechanismus angenommen.

► **IgA-Glomerulonephritis.** Die IgA-Glomerulonephritis ist die häufigste Glomerulonephritis in Asien und Europa (25–30 % aller Glomerulonephritiden). Ihr histologisches Merkmal ist der Nachweis von IgA im Mesangium, oft verbunden mit einem gesteigerten Wachstum von Mesangiumzellen und der vermehrten Synthese extrazellulärer Matrix. Die Pathogenese der IgA-Nephropathie ist bislang nur bedingt verstanden. Nephritogene, mesangial lokalisierte Immunkomplexe, spielen in der Pathogenese eine zentrale Rolle. Als Antigen dieser Komplexe dient IgA₁, das bei IgA-Patienten ein verändertes Glykolisierungsmuster zeigt.

Charakteristisch ist eine deutlich reduzierte Galaktolisierung der Glycane im Bereich in der **Hinge-Region des IgA₁-Moleküls**. Aufgrund eines noch unbekannten Triggers („2nd Hit“, z. B. einer Infektion) binden IgG- oder andere IgA-Moleküle an das veränderte Molekül und bilden Immunkomplexe. Ob dieser Vorgang überwiegend *in situ* oder an anderer Stelle des Organismus (z. B. Mukosa) passiert und die Komplexe über die Zirkulation ins Mesangium gelangen, ist unklar. Klinisch ist das Krankheitsbild gekennzeichnet durch eine sich an Infekte der oberen Luftwege anschließende Hämaturie. Vermutlich kommt es im Rahmen eines Infekts zur vermehrten Bildung von IgA in den Schleimhäuten und bei den Menschen, die ein verändertes IgA₁ bilden, zur Deposition im Mesangium.

► **Membranöse GN (MGN).** Die membranöse Glomerulonephritis ist eine Erkrankung, bei der eine *In-situ*-Immunkomplexbildung an den Podozyten stattfindet. Pathogenetisch von zentraler Bedeutung ist die subepitheliale Bildung von Immundepots in der glomerulären Basalmembran. Diese bestehen aus IgG (häufig IgG4) und lange Zeit unklaren Antigenen. Entscheidende Fortschritte für die das Verständnis der MGN war die Entdeckung das bei ca. 70 % von Patienten mit primärer MGN zirkulierende Autoantikörper gegen den M-Type-Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2-R) und in ca. 4 % gegen Thrombospondin Type-1 Domain-containing 7A (THSD7A) nachzuweisen sind. PLA2-R und THSD7A werden auf humanen

Podozyten exprimiert und die Intensität der Expression kann bei Patienten mit MGN verstärkt sein [141].

Der Immunkomplexbildung folgt die **Komplementaktivierung**. Über die Bildung des MAK tritt eine Schädigung der Podozyten auf. Die daraus resultierende gesteigerte Bildung von Sauerstoffradikalen induziert eine Schädigung der Kapillarwand. Bei Persistenz der lokalen Immunkomplexbildung wird die glomeruläre Basalmembran geschädigt, umgebaut und vernarbt schließlich.

Die membranöse Glomerulonephritis ist durch eine große Proteinurie gekennzeichnet, die meist zum nephrotischen Syndrom führt. Neben der sog. idiopathischen Form kommt die membranöse GN auch als **parainfektiöse** und **paraneoplastische sekundäre GN** vor. Dabei wird angenommen, dass exogene oder endogene Antigene sich an Epithelzellen anlagern oder im subepithelialen Raum gebunden werden und durch zirkulierende Antikörper Immunkomplexe entstehen.

► **Membranoproliferative GN.** Die membranoproliferative Glomerulonephritis ist eine seltene Glomerulonephritis, die vorwiegend bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt. Der Name der Erkrankung kommt von dem typischen lichtmikroskopischen Bild, das durch die Verdickung der Kapillarschleifen und das Wachstum von Endothelzellen gekennzeichnet ist. Die Kapillarwandverdickung resultiert aus der subendothelialen Ablagerung von Immunkomplexen und der vermehrten Bildung von extrazellulärer Matrix. Vermehrtes Wachstum von Mesangiumzellen und die Infiltration von Monozyten sind ebenfalls typische Veränderungen. Es werden drei Formen unterschieden, die sich u. a. durch die Intensität der Ablagerung des Komplementfaktors C3 in der Immunhistochemie unterscheiden. Insbesondere bei den Formen, in denen die Ablagerung von C3 im Vordergrund steht, scheint eine unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg ursächlich zu sein, während bei den anderen Formen eine systemische Erkrankung (z. B. Hepatitis-C-Infektion, Kryoglobulinämie) zugrunde liegen kann.

Sekundäre Glomerulonephritiden

Merke



Bei den sekundären Glomerulonephritiden sind die Glomeruli nur ein Teil einer systemischen Erkrankung.

Die Systemerkrankungen, die zu sekundären Glomerulonephritiden führen, sind in ► Tab. 31.5 zusammengefasst.

Tab. 31.5 Klassifikation der Glomerulonephritiden.

Typ	Erkrankungen
primäre Glomerulonephritiden	<ul style="list-style-type: none"> • IgA-Glomerulonephritis • membranöse Glomerulonephritis • „Minimal-Change-Glomerulonephritis“ • fokal-segmental sklerosierende Glomerulonephritis • membranoproliferative Glomerulonephritis (Typ I, Typ II, Typ III) • postinfektiöse (Poststreptokokken-)Glomerulonephritis
sekundäre Glomerulonephritiden	<ul style="list-style-type: none"> • systemischer Lupus erythematoses • Glomerulonephritiden in Assoziation mit systemischen Vaskulitiden (Wegener-Ganulomatose, mikroskopische Polyangiitis, Kryoglobulinämie, Morbus Bechterew, Schoenlein-Henoch-Purpura) • Antikörper-Glomerulonephritis inkl. Goodpasture-Syndrom • hereditäre Glomerulopathien (Alport-Syndrom) • Amyloidose • nicht amyloidoseassoziierte Leichtkettenglomerulopathien • immunotaktoide Glomerulopathien • fibrilläre Glomerulopathie • Glomerulopathie, assoziiert mit Sichelzellanämie • progressive systemische Sklerose • Glomerulonephritiden in Assoziation mit Virusinfektionen (Hepatitis B, Hepatitis C, HIV) • Glomerulonephritiden, assoziiert mit nicht viralen Infektionen (Malaria, Schistosomiasis, Mykoplasmen, Lues) • heroinassoziierte Glomerulonephritis • Glomerulonephritis, assoziiert mit Sarkoidose oder Morbus Crohn • Glomerulonephritiden bei rheumatoider Nephritis • Glomerulonephritiden als paraneoplastische Erkrankungen bei Tumoren und Lymphomen

Die sekundären Glomerulonephritiden entsprechen in ihren strukturellen Veränderungen den primären Glomerulonephritiden und die gleichen Mediatorsysteme sind für ihren Verlauf relevant. Ein großer Teil der sekundären Glomerulonephritiden tritt als klinisch morphologische Sonderform auf, nämlich als rasch progrediente Glomerulonephritis (S. 1043).

► **Lupusnephritis.** Eine besondere Stellung unter den sekundären Glomerulonephritiden nimmt die Beteiligung der Nieren beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) ein. Bei über 90 % aller Patienten mit einem SLE ist eine histologische Beteiligung der Niere nachweisbar. Die glomeruläre Beteiligung wurde wegen der klinischen Bedeutung ihrer Veränderung besonders klassifiziert. Die Lupusnephritis kann alle histologischen und klinischen Formen primärer Glomerulonephritiden annehmen oder Merkmale von diesen in Kombination aufweisen. Pathogenetisch liegt der Lupusnephritis ein Immunkomplexgeschehen zugrunde. Dabei hat man Autoantikörper gegen eine große Zahl von strukturellen und löslichen Proteinen gefunden, darunter auch gegen DNA.

► **Infektklomerulonephritiden.** Glomerulonephritiden kommen auch in Verbindung mit Infektionen vor. Einige postinfektiöse Glomerulonephritiden, z. B. die Glomerulonephritis nach Streptokokkeninfekten (PSGN), gehörten vor der Antibiotikaära zu den häufigsten Glomerulonephritiden. Heute sind Poststreptokokken-Glomerulonephri-

tiden in Europa eher selten. Der ätiologische Faktor der PSGN ist ein Streptococcus der Gruppe A vom nephritogenen Typ M. Das immunpathologische Bild der PSGN spricht für eine Immunkomplexgenese.

Es resultiert eine diffuse proliferative GN, die im Mittel 10 Tage nach der Streptokokkeninfektion meist akut manifest wird. Es kommt oft zum klinischen Bild eines akuten nephritischen Syndroms. Dieses ist gekennzeichnet durch Proteinurie, Abnahme der GFR und Ödeme. Die Ödeme sind in den oberen Körperabschnitten ausgeprägt: an Händen, Augenlidern und in der periorbitalen Region. Zusätzlich haben die Patienten meist einen arteriellen Hochdruck. Bei bis zu 95 % aller Erkrankten heilt die GN spontan; bis zu 5 % der Patienten verlieren ihre Nierenfunktion meist durch einen chronischen Verlauf.

Rasch progrediente Glomerulonephritis



Merke

Eine klinisch-histologische Sonderform ist die rasch progrediente Glomerulonephritis (RPGN). Diese Erkrankung unterschiedlichster Genese ist charakterisiert durch einen in wenigen Tagen oder Wochen auftretenden Verlust der GFR und das histologische Bild extrakapillärer Proliferationen im Bowman-Kapselraum. Darunter versteht man Zellproliferate, die aus Blutzellen (Monozyten/Makrophagen) und parietalen Kapselepithelien bestehen.

► **Pathomechanismen.** Aus jeder primären und sekundären Glomerulonephritis oder Glomerulopathie kann eine RPGN entstehen, nämlich dann, wenn es zur Ruptur der Basalmembran und zum Austritt von Blutbestandteilen in den Bowman-Raum kommt. Wahrscheinlich werden durch die Blutzellen Wachstumsfaktoren freigesetzt, die dann die extrakapilläre Proliferation unterhalten. Sehr häufig sind bei der RPGN auch ausgedehnte Zellnekrosen mit Ablagerungen von Fibrin, bedingt durch die Aktivierung des Gerinnungssystems in den Glomeruli. Da die RPGN unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zur Zerstörung der Glomeruli führen kann, ist eine frühe Diagnose wichtig.

► **Antibasalmembranerkrankungen.** Bei diesen Glomerulonephritiden ist das initiale Ereignis die Bindung von zirkulierenden Antikörpern an Strukturbestandteile der glomerulären Basalmembran. Antigen ist die NC-1-Domäne der α_3 -Kette von Kollagen Typ IV. Es ist wahrscheinlich, dass dieses Antigen unter normalen Bedingungen dem Immunsystem nicht zugänglich ist. Durch Schäden an glomerulären Endothelzellen oder der Basalmembran durch Toxine, Viren u. Ä. kann dieses „versteckte“ Antigen freigelegt werden und ist damit dem Immunsystem zugänglich. Die Bindung der Autoantikörper initiiert einen Entzündungsvorgang, der Rupturen der Basalmembran induziert, mit der Konsequenz der extrakapillären Proliferation. Dieser Vorgang kann isoliert an den Kapillaren der Niere stattfinden. Da die antigenen Kollagenbestandteile aber auch in anderen Organen, v.a. in der Lunge, vorhanden sind, kann sich dort ein ähnliches Geschehen abspielen.

Wenn Niere und Lunge betroffen sind, liegt das Krankheitsbild des Goodpasture-Syndroms vor.

► **Immunhistologisch negative Erkrankungen.** Diese Gruppe macht nahezu $\frac{2}{3}$ aller RPGN aus. Mittels immunhistologischer Techniken sind keine Immunablagerungen im Glomerulus nachweisbar. Es handelt sich bei dieser Gruppe um systemische Vaskulitiden.

Gekennzeichnet sind die meisten dieser Krankheiten durch den Nachweis von Autoantikörpern, sog. ANCA (anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper) gegen Antigene in neutrophilen Granulozyten. Zwei Gruppen von Antigenen werden in den Granulozyten unterschieden:

- Beim cANCA (c für zytoplasmatisch) ist das wichtigste Antigen die Proteinase-3.
- Beim pANCA (p für perinuklear) handelt es sich um verschiedene Antigene, wobei die Myeloperoxidase ein häufiges Antigen bei Patienten mit RPGN ist.

Die ANCA-Nachweise sind bedeutend bei der Diagnostik und Klassifikation der einzelnen Entitäten. Ihre mögliche pathophysiologische Rolle könnte in der Aktivierung von Granulozyten liegen.

Zur Gruppe der ANCA-Vaskulitiden gehören die granulomatöse Polyangiitis (GPA, früher Wegner'sche Granulomatose), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile granulomatöse Polyangiitis (eGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom).

► **RPGN mit granulärer Immunkomplexablagerung.** Bei dieser Gruppe von Glomerulonephritiden sind immunhistologisch Immundepots nachweisbar. Die auslösenden Ereignisse im Glomerulus sind die einer Immunkomplexgenese.

Die häufigsten Erkrankungen, die zu diesen Formen führen, sind der Lupus erythematoses, der Pupura Schoenlein-Henoch sowie para- oder postinfektiöse Glomerulonephritiden und die gemischte Kryoglobulinämie.

Glomerulopathien



Merke

Glomeruläre Schäden primär nicht entzündlicher Natur treten auch im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen und systemischen, meist malignen oder chronisch entzündlichen Prozessen auf.

Die klinisch bedeutsamste Schädigung ist die Glomerulopathie im Rahmen des Diabetes mellitus (S. 1048). Eine weitere sehr häufige und wichtige Erkrankung ist die Amyloidose.

► **Amyloidose.** Hierunter versteht man die Eigenschaft von Proteinen (z. B. Immunglobulinleichtketten, β_2 -Mikroglobulin), Fibrillen zu bilden. Im Glomerulus finden sich diese Fibrillen im Mesangium und später in den Kapillarschleifen. Die Fibrillen sind elektronenmikroskopisch nachweisbar und im polarisierenden Licht durch ihre Fähigkeit zu erkennen, Kongorot zu binden. Amyloid kann sich neben den Glomeruli auch in den kleinen Gefäßen, den Arteriolen und der tubulären Basalmembran finden. Man unterscheidet primäre und sekundäre Amyloidosen:

- Die Fibrillen bei der **primären** oder **AL-Amyloidose** bestehen aus Fragmenten der variablen Region monoklonaler Leichtketten der Immunglobuline. Die AL-Amyloidose findet sich häufig in Assoziation mit der Proliferation eines Klons von Plasmazellen, kann aber auch beim Plasmozytom auftreten.
- Die **sekundären** oder **AA-Amyloidosen** sind reaktive Amyloidosen und treten bei chronischen Entzündungs-krankheiten auf. Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste Ursache der sekundären Amyloidose.

Durch die Fibrillenbildung bei den Amyloidosen ist im Glomerulus die Filtrationsbarriere gestört und es kommt zur Proteinurie. Die zunehmende Bildung der Fibrillen

zerstört die Integrität der glomerulären Struktur und führt zu deren Untergang.

► **Andere fibrilläre Glomerulopathien.** Neben den Amyloidosen gibt es noch weitere fibrilläre Glomerulopathien, die man aufgrund ihrer differenten Fibrillenstruktur unterscheiden kann. Ihre Genese ist unklar, aber auch sie führen zur Proteinurie.

Hereditäre glomeruläre Erkrankungen

Merke



Die hereditäre Nephritis (Alport-Syndrom) ist eine progressive Form einer glomerulären Erkrankung, die oft mit einem Hörverlust assoziiert ist. Die Erkrankung ist X-chromosomal vererbt.

► **Ursache.** Der genetische Defekt bei den Erkrankten liegt in einer Kollagenkette, und zwar im nicht kollagenen Anteil von Kollagen Typ IV, einem wesentlichen Bestandteil der glomerulären Basalmembran. Wahrscheinlich ist das Gen beteiligt, das für die α_5 -Kette codiert. Die α_5 -Kette von Kollagen Typ IV kommt fast nur in der glomerulären Basalmembran vor. Die Mutationen, die beobachtet worden sind, finden sich in verschiedenen Regionen dieses Gens. Bislang sind über 300 verschiedene Mutationen beschrieben worden.

Die Aufsplitterung der glomerulären Basalmembran, Hämaturie, interstitielle Nephritis und ein progressives Nierenversagen sind die morphologischen und klinischen Charakteristika des Alport-Syndroms. Eine frühzeitige Diagnostik ist vor allem wegen genetischer Beratung und eventueller therapeutischer Optionen wichtig.

Proteinurie

Merke



Unter physiologischen Bedingungen scheidet Erwachsene weniger als 150 mg Proteine in 24 h mit dem Urin aus. Dies liegt daran, dass die glomeruläre Filtrationsbarriere als permselektiver Filter wirkt und Proteine im Blut zurückhält. Außerdem werden die filtrierten Proteine von den Tubuli wieder rückresorbiert. Nur 20–40 mg des filtrierten Albumins werden täglich ausgeschieden.

► **Zunahme der Eiweißausscheidung.** Die Eiweißausscheidung im Urin kann drastisch ansteigen. Folgende Faktoren spielen dabei eine Rolle:

- Im Rahmen einer glomerulären Schädigung kann die **Permselektivität der glomerulären Kapillaren** verloren gehen und die Proteine werden nicht mehr in ausreichender Menge tubulär rückresorbiert.
- **Tubuläre Defekte** oder Erkrankungen, die mit den tubulären Funktionen interferieren, können die Proteinrückresorption verhindern.
- Die **Filtration von kleinen Eiweißmolekülen** kann in einem Ausmaß gesteigert sein, das die Rückresorptionskapazität des Tubulussystems überschreitet. Dies ist z. B. bei Immunglobulinleichtketten der Fall, die als kleine Moleküle frei glomerulär filtriert werden.
- **Hämodynamische Faktoren** können über eine Vaskonstriktion an der afferenten oder efferenten Arteriole die glomeruläre Perfusion beeinflussen. Bei Konstriktion der efferenten Arteriolen, z. B. durch Angiotensin II, steigt der glomerulär hydrostatische Druck, der die Diffusion von Proteinen fördert. Eine Konstriktion der afferenten Arteriolen kann zur Abnahme des glomerulären Plasmaflusses führen, einem Zustand, der die Albuminfiltration durch die Filtrationsbarriere erhöht.

► **Klassifikation der Proteinurie.** Die Proteinurie ist entweder symptomatisch (nephrotisches Syndrom) oder asymptomatisch (isoliert). Die asymptomatische Proteinurie kann intermittierend oder konstant sein. Die konstanten Proteinurien unterteilt man in tubulointerstitiell oder glomerulär.

Intermittierende und orthostatische Proteinurie

► **Intermittierende Proteinurie.** Die intermittierende oder transiente Proteinurie ist wahrscheinlich die häufigste Proteinurie. Bei der transienten Proteinurie kann sowohl die Albuminausscheidung als auch die Ausscheidung kleinemolekularer Proteine erhöht sein.

Fieber, körperliche Anstrengung, Herzinsuffizienz oder andere Krankheiten können zu einer intermittierenden Proteinurie führen. Sie verschwindet innerhalb weniger Tage, wenn das auslösende Ereignis nicht länger andauert. Weitere Verursacher einer transienten Proteinurie können Vasokonstriktoren wie Katecholamine oder Angiotensin II über die zuvor beschriebenen Mechanismen sein.

► **Orthostatische Proteinurie.** Die orthostatische Proteinurie tritt bei aufrechter Körperhaltung auf; der Urin enthält dagegen kein Eiweiß, wenn sich die meist jugendlichen Patienten in horizontaler Lage befinden. Die Ursachen sind unklar.

Konstante Proteinurie

Merke

Die konstante Proteinurie ist als eine abnorme Eiweißausscheidung über 24 h definiert, die von der körperlichen Aktivität, der Lage und dem Funktionszustand unabhängig ist. Entsprechend der Art des Eiweißes, das ausgeschieden wird, unterteilt man sie in tubulointerstitielle und glomeruläre Proteinurie.

M!

► **Tubulointerstitielle Proteinurie.** Viele tubulointerstitielle und tubuläre Erkrankungen verhindern die Rückresorption von kleinen, normalerweise frei filtrierten Proteinen. Zu diesen Molekülen, die in aller Regel ein Molekulargewicht unter 25 000 haben, gehören β_2 -Mikroglobulin und Immunglobulinleichtketten. Das im Urin auftretende Molekülmuster besteht also aus kleinen Proteinen.

- Da Glomerulonephritiden praktisch alle mit einer tubulointerstitiellen Erkrankung einhergehen, kommt es auch bei den **glomerulären Erkrankungen** zu einer tubulären Proteinurie.
- Eine erhöhte Ausscheidung von kleinmolekularen Proteinen kann auch dann auftreten, wenn die **Rückresorptionskapazität** des Tubulussystems überschritten ist. Dies ist v. a. bei vermehrter Leichtkettensynthese im Rahmen eines Plasmozytoms (z. B. Bence-Jones-Proteine) oder bei monoklonalen Gammopathien der Fall.

► **Glomeruläre Proteinurie.** Die glomeruläre Proteinurie resultiert aus einem Defekt in der glomerulären Filtrationsbarriere und der damit erhöhten Filtration von Makromolekülen wie Albumin.

- **Isolierte Proteinurie:** Die isolierte Proteinurie ist definiert als eine konstante Eiweißausscheidung von weniger als 3,0 g/d. Mögliche Störungen sind:
 - Bei vielen glomerulären Erkrankungen kommt es – bedingt durch die entzündlichen oder vernarbenden Veränderungen – zum Verlust der Polyanionen in der Kapillarwand und damit zu einer Störung der Ladungsselektivität, die den Durchtritt von Makromolekülen erleichtert.
 - Eine größere Zahl nicht grösenselektiver Poren tritt in der glomerulären Basalmembran auf, durch die Makromoleküle die Filtrationsbarriere passieren können.
 - Obwohl die glomeruläre Basalmembran ein grösse- und ladungsselektiver Filter ist, können Makromoleküle von der Größe von Immunglobulinen die Basalmembran und das Endothel leicht passieren. Die Schlitzmembran der Podozyten, eine extrazellulär gelegene, die Fußfortsätze der Podozyten verbindende Membran, verhindert jedoch den Durchtritt von Proteinen in den Urinraum des Glomerulus. Defekte

in den Molekülen (Nephrin, CD2AP, Podocin, α -Aktinin-4 u. a.), die für die strukturelle Integrität der Schlitzmembran und für die Signalübertragung von der Schlitzmembran in die Podozyten verantwortlich sind, führen zum Verlust der Barrierefunktion und zur Proteinurie. Veränderungen der Podozytenfunktion sind wahrscheinlich ein entscheidender Faktor bei der Entstehung der Proteinurie.

- **Mikroalbuminurie:** Eine zweite Form der glomerulären Proteinurie ist die Mikroalbuminurie. Sie ist definiert als Albuminurie von 30–300 mg/d und ein Prädiktionsmarker für den Verlauf der glomerulären Erkrankung beim Diabetes mellitus (S. 1048).

Symptomatische Proteinurie und nephrotisches Syndrom

Merke

M!

Der Begriff des nephrotischen Syndroms beinhaltet eine besondere Konstellation von klinischen Symptomen und Laborveränderungen bei Nierenerkrankungen. Es ist definiert durch eine Proteinurie mit mehr als 3 g/24 h, eine Hypalbuminämie (3,0 g/dl), periphere Ödeme, eine Hyperlipidämie und eine Häufung thrombotischer Erkrankungen.

► **Ursachen.** Das nephrotische Syndrom kann bei einer Vielzahl von primären und sekundären glomerulären Erkrankungen auftreten:

- Im **Kindesalter** ist die Minimal-Change-Glomerulonephritis die häufigste Ursache.
- Bei **Erwachsenen** sind nephrotische Syndrome häufig bei der membranösen Glomerulonephritis, der fokal-segmental sklerosierenden Glomerulonephritis, der Amyloidose, beim Lupus erythematos und bei Diabetes mellitus.
- Bei der postinfektiösen Glomerulonephritis und der IgA-Glomerulonephritis sind sie seltener, können jedoch vorkommen.

► **Proteinurie.** Beim nephrotischen Syndrom besteht eine glomeruläre Proteinurie. Albumin ist das hauptsächliche Eiweiß, das im Urin ausgeschieden wird. Andere ebenfalls ausgeschiedene Plasmaproteine sind Immunglobuline, hormonbindende Proteine, Hemmer der Gerinnungskaskade (Antithrombin III), Transferrin oder das Vitamin-D-bindende Hormon.

► **Hypalbuminämie.** Wenn große Mengen Albumin über den Urin verloren gehen, fällt der Serumalbuminspiegel ab, obwohl die Syntheseleistung der Leber durch den Albuminverlust stark zunimmt: In der Leber wird aufgrund des reduzierten onkotischen Drucks das Albumingen aktiviert. Obwohl die Leber bis zu 25 g Albumin pro Tag syn-

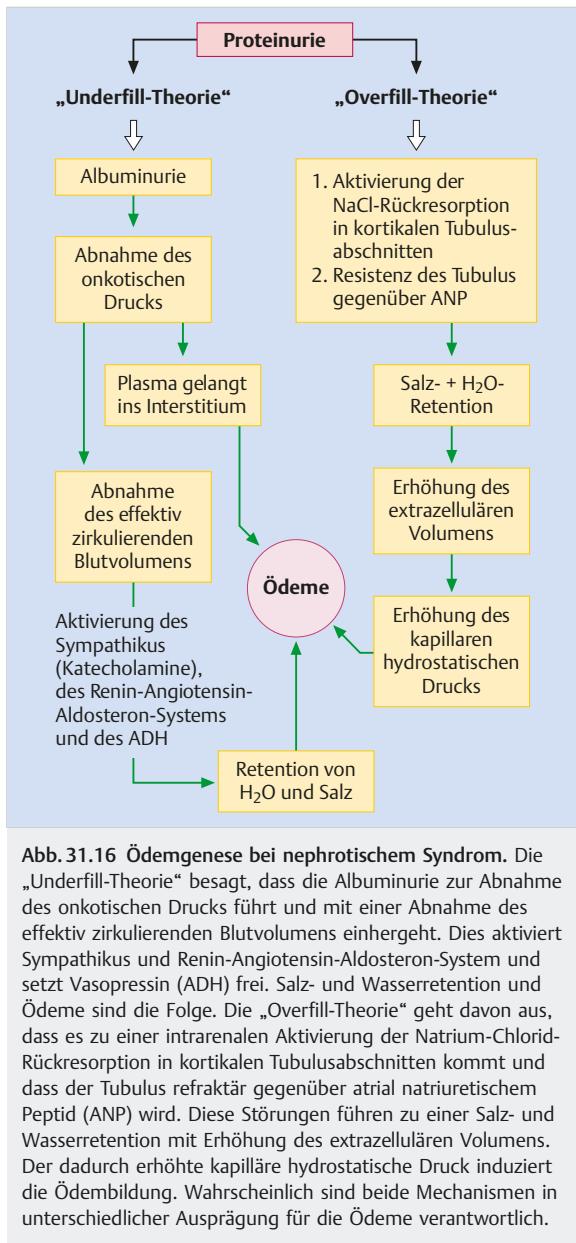


Abb. 31.16 Ödemgenese bei nephrotischem Syndrom. Die „Underfill-Theorie“ besagt, dass die Albuminurie zur Abnahme des onkotischen Drucks führt und mit einer Abnahme des effektiv zirkulierenden Blutvolumens einhergeht. Dies aktiviert Sympathikus und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und setzt Vasopressin (ADH) frei. Salz- und Wasserretention und Ödeme sind die Folge. Die „Overfill-Theorie“ geht davon aus, dass es zu einer intrarenalen Aktivierung der Natrium-Chlorid-Rückresorption in kortikalen Tubulusabschnitten kommt und dass der Tubulus refraktär gegenüber atrial natriuretischen Peptid (ANP) wird. Diese Störungen führen zu einer Salz- und Wasserretention mit Erhöhung des extrazellulären Volumens. Der dadurch erhöhte kapilläre hydrostatische Druck induziert die Ödembildung. Wahrscheinlich sind beide Mechanismen in unterschiedlicher Ausprägung für die Ödeme verantwortlich.

thetisiert, findet sich bei Patienten mit einer Proteinurie von 6–8 g/d eine Hypalbuminämie.

► **Ödeme.** Die Entwicklung von Ödemen ist das klinische Leitsymptom bei Patienten mit nephrotischem Syndrom. Folgende Theorien zur Entstehung der Ödeme beim nephrotischen Syndrom sind wahrscheinlich:

- „**Overfill-Theorie:** Die Nierenerkrankung führt zu einer Natriumretention (► Abb. 31.16): Bei Nierenerkrankungen mit nephrotischem Syndrom wird die Aktivität der Na⁺-K⁺-ATPase-Pumpe in den kortikalen Anteilen der Sammelrohre gesteigert. Diese liefert die Energie für eine erhöhte Natriumreabsorption aus den

Tubuluszellen in die peritubulären Kapillaren, sodass Natrium vermehrt rückresorbiert wird. Die kortikalen Sammelrohre sind die Tubulusabschnitte, in denen die atrial natriuretischen Peptide (ANP) wirken und normalerweise die Na⁺-Rückresorption verhindern. Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom sind die kortikalen Sammelrohre jedoch resistent gegenüber ANP. Die natriuretische Wirkung der ANP ist aufgehoben. Die Konsequenz dieser Störungen ist eine verminderte Na⁺-Ausscheidung, die zur Expansion des Blutvolumens führt und über die Steigerung des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren die Ödembildung initiiert.

- „**Underfill-Theorie:** Der Albuminverlust führt zur Hypovolämie, daraus resultieren sekundäre natriumretinierende Effekte (► Abb. 31.16): Diese Theorie zur Entstehung von Ödemen beim nephrotischen Syndrom geht davon aus, dass es durch die Hypalbuminämie zur Abnahme des effektiven Blutvolumens kommt. Der onkotische Druck in den Kapillaren ist gegenüber dem Interstitium reduziert. Dadurch wird der Übertritt von Plasmawasser ins Interstitium erleichtert. Das reduzierte Blutvolumen steigert die Synthese und Freisetzung neurohumoraler Faktoren wie Katecholamine, Renin, ADH und Aldosteron, die dann in der Niere die Rückresorption von Salz und Wasser steigern und die Ödembildung verstärken. Es gibt allerdings Beobachtungen von Patienten mit nephrotischem Syndrom, die primär kein vermindertes Plasmavolumen haben, sodass dieser „Underfill“-Mechanismus nicht bei allen Patienten eine Rolle zu spielen scheint.

► **Hyperlipidämie.** Fettstoffwechselstörungen beim nephrotischen Syndrom sind Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie:

- Für die **Hypercholesterinämie** ist die gesteigerte Synthese von Lipoproteinen verantwortlich, die Cholesterin und Apolipoprotein B enthalten. Die gesteigerte Synthese wird durch die Abnahme des onkotischen Drucks eingeleitet, der direkt die hepatische Transkription von Apoprotein B stimuliert. Ein weiterer Faktor, der beim nephrotischen Syndrom die Hypercholesterinämie bewirkt, ist durch einen erworbenen Defekt im LDL-Rezeptor bedingt und geht mit verminderter Clearance und reduzierter Cholesterinelimination einher.
- Bei der **Hypertriglyceridämie** ist ein gestörter Stoffwechsel und weniger die gesteigerte Synthese von Bedeutung. Der gestörte Triglyceridabbau ist eng an die renale Albuminausscheidung geknüpft. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass ein bisher unbekannter Regulator des Triglyceridstoffwechsels über die Niere verloren geht.

► **Komplikationen beim nephrotischen Syndrom.** Durch den Verlust von gerinnungshemmenden Proteinen und die Hypovolämie können bei Patienten mit nephrotischem Syndrom venöse Thrombosen und Thromboembo-

lien gehäuft auftreten; eine Nierenvenenthrombose soll bei der membranösen Glomerulonephritis besonders häufig sein. Patienten mit nephrotischem Syndrom haben öfter Infekte. Möglicherweise spielt hier der Verlust von Immunglobulin G über die Niere eine Rolle.

Verlust der glomerulären Filtrationsleistung

Merke

Neben der Proteinurie als Merkmal eines glomerulären Schadens kommt es im Rahmen einer Glomerulonephritis oft zum Verlust der glomerulären Filtrationsleistung. Diese kann schnell (akut) oder langsam (chronisch) auftreten und hängt von der Art der Glomerulonephritis oder ihrem Schweregrad ab.

Bei akuten, zellreichen und proliferativen Glomerulonephritiden wie der RPGN oder der akuten Poststreptokokken-GN entsteht ein akutes Nierenversagen. Die Infiltration von Entzündungszellen und das Wachstum ortsständiger Zellen reduzieren die Filtrationsoberfläche im Glomerulus. Ein dritter nicht primär glomerulärer Mechanismus, der die Filtrationsrate bei Glomerulonephritiden beeinflusst, ist die tubulointerstitielle Begleiterkrankung (S.1049).

Glomerulärer Schaden beim Diabetes mellitus

Merke

Die diabetische Nephropathie ist eine Nierenerkrankung, die sich zu Beginn v. a. in den Glomeruli manifestiert. Sie kommt beim Typ-1- und Typ-2-Diabetes vor, mit einer Inzidenz von 20–30 % aller Diabetiker.

► **Strukturelle Veränderungen.** Strukturell ist sie durch eine mesangiale Expansion, Verdickung der glomerulären Basalmembran und glomeruläre Sklerose gekennzeichnet. Die Sklerose kann eine noduläre Komponente beinhalten und wird dann als Kimmelstiel-Wilson-Erkrankung bezeichnet. Beim Typ-1-Diabetes besteht oft in der Frühphase eine Nierenvergrößerung – die Folge struktureller Hypertrophie der Tubuli und Glomeruli.

► **Pathomechanismen.** Der glomeruläre Schaden beim Diabetes mellitus ist eine Folge der Interaktion von hämodynamischen Veränderungen im Glomerulus und Stoffwechselveränderungen, die durch die hohe Glukosekonzentration im Blut bedingt sind:

- Die Hyperglykämie bedingt eine nicht enzymatische Glykosilierung von Strukturproteinen im Glomerulus, woraus später irreversible „Advanced Glycation End Products“ (AGE) entstehen, Moleküle, die zur Vernetzung von Matrixproteinen und deren Anhäufung im Glomerulus führen.

- Zur Erhöhung der extrazellulären Matrixvermehrung führt auch die **ungehinderte Aufnahme von Glukose** in glomeruläre Zellen. Diese steigert die Synthese des Wachstumsfaktors TGF- β , der die Bildung von Kollagenen initiiert.

► **Hämodynamische Veränderungen.** Eine frühe hämodynamische Veränderung, die bei einem Teil der Typ-1-Diabetiker auftritt, ist die Hyperfiltration der Glomeruli, die in einer gesteigerten GFR resultiert. Ursachen der glomerulären Hyperfiltration sind:

- erhöhter glomerulärer Plasmafluss
- gesteigerter intraglomerulärer Druck

Diese hämodynamischen Veränderungen werden durch **vasoaktive Substanzen** vermittelt. Während für den gesteigerten glomerulären Plasmafluss vasodilatatorische Prostaglandine (PGE₂, PGI₂) und Wachstumsfaktoren (Insulin-like Growth Factor) verantwortlich sind, wird der erhöhte glomeruläre Druck durch eine vorwiegend postglomeruläre Vasokonstriktion der efferenten Arteriole vermittelt. Der erhöhte Kapillardruck steigert die glomeruläre Kapillarwandspannung, woraus eine strukturelle Schädigung resultiert. Angiotensin II und andere Vasokonstriktoren, wie Endothelin oder Thromboxan A₂, die die postglomeruläre Vasokonstriktion erzeugen, haben nicht nur hämodynamische Effekte, sondern sie steigern unabhängig von ihren hämodynamischen Eigenschaften die Synthese extrazellulärer Matrixmoleküle und führen damit zur strukturellen Schädigung.

► **Mikroalbuminurie.** Eine frühe funktionelle Veränderung der diabetischen Nephropathie ist die Mikroalbuminurie. Darunter versteht man eine Urinausscheidung von Albumin, die unter 300 mg/24 h liegt. Die Mikroalbuminurie ist ein prädiktiver Faktor für das Auftreten einer manifesten diabetischen Nephropathie.

► **Arterielle Hypertonie.** Neben der initialen intraglomerulären Hypertonie, die vorwiegend für den Typ-1-Diabetes von Bedeutung ist, spielt v. a. beim Typ-2-Diabetes die systemische arterielle Hypertonie eine wichtige Rolle. Unter normalen Zuständen werden die glomerulären Kapillaren durch die Autoregulation v. a. der präglomerulären Gefäße vor dem systemischen Blutdruck geschützt. Beim Diabetes mellitus ist die Autoregulation gestört und der Systemdruck, der bei den meisten Diabetikern erhöht ist, kann ungehindert auf die glomerulären Kapillaren wirken und strukturelle Schäden erzeugen [142].

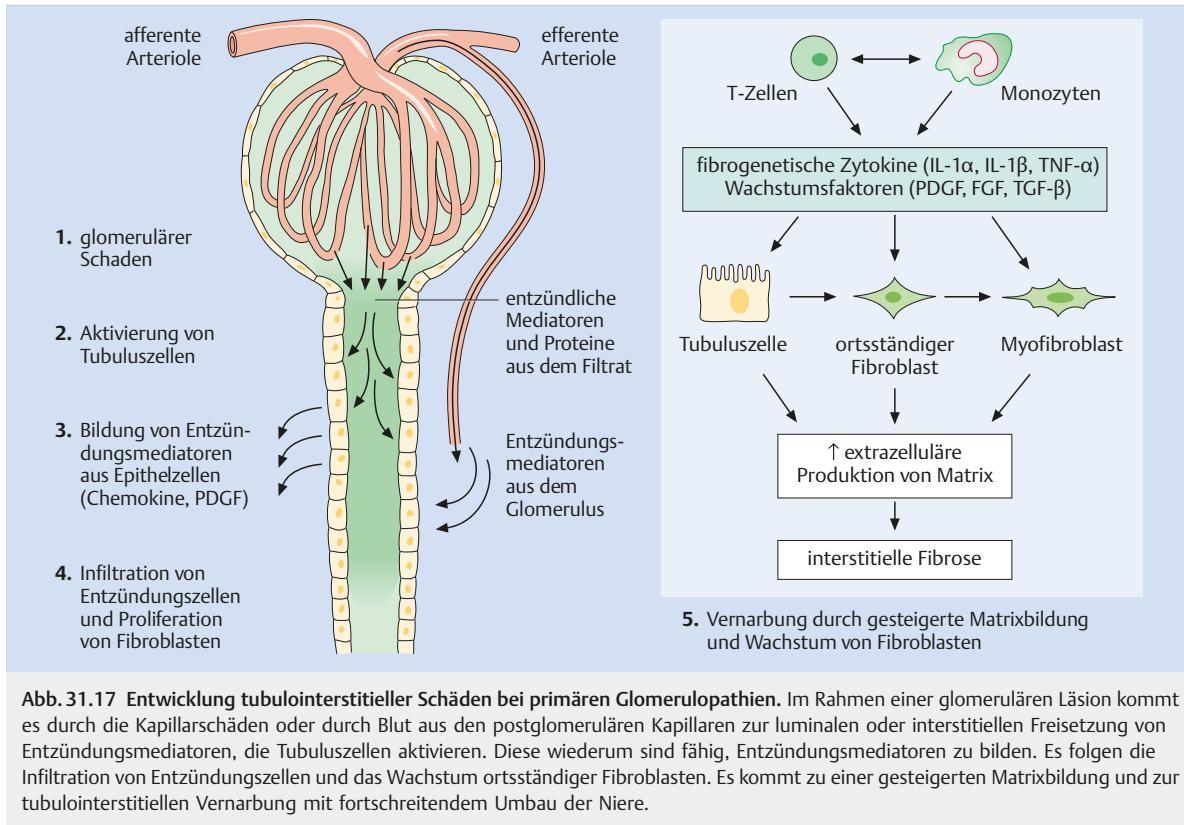


Abb. 31.17 Entwicklung tubulointerstitieller Schäden bei primären Glomerulopathien. Im Rahmen einer glomerulären Läsion kommt es durch die Kapillarschäden oder durch Blut aus den postglomerulären Kapillaren zur luminalen oder interstitiellen Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die Tubuluszellen aktivieren. Diese wiederum sind fähig, Entzündungsmediatoren zu bilden. Es folgen die Infiltration von Entzündungszellen und das Wachstum ortsständiger Fibroblasten. Es kommt zu einer gesteigerten Matrixbildung und zur tubulointerstitiellen Vernarbung mit fortschreitendem Umbau der Niere.

Tubulointerstitielle Begleiterkrankungen

► **Tubulointerstitielle Entzündungsreaktion.** Im Glomerulus werden im Rahmen der Entzündungsprozesse Mediatoren gebildet, die frei filtriert werden und ins Tubuluslumen oder über die efferenten Arteriolen ins Interstitium gelangen. Wenn eine glomeruläre Proteinurie vorliegt, kommen mit dem Filtrat auch große Mengen an Eiweiß in den Tubulus. Sowohl filtrierte Eiweiße als auch Entzündungsmediatoren verursachen durch Aktivierung der Tubuluszellen eine tubulointerstitielle Entzündungsreaktion.

► **Tubulointerstitielle Fibrose.** Bei Persistenz des glomerulären Defekts und konstanter Filtration von Entzündungsmediatoren und Proteinen geht diese entzündliche Veränderung in eine tubulointerstitielle Fibrose über (► Abb. 31.17).

Beide Vorgänge reduzieren über noch nicht eindeutig geklärte Mechanismen die GFR und führen zum Fortschreiten des Filtrationsverlusts der Nieren.

Adaptation der Nephrone bei Nierenerkrankungen

Merke

Zwar können akute Erkrankungen der Niere, z. B. die rasch progrediente Glomerulonephritis, innerhalb kürzester Zeit zum irreversiblen Verlust von Nierengewebe und damit zur terminalen Niereninsuffizienz führen. Viele primäre Nierenerkrankungen verlaufen jedoch chronisch oft über Jahre, bis ein eindeutiger Verlust der Nierenfunktion eintritt.



Bei vielen Nierenerkrankungen schreitet der Funktionsverlust kontinuierlich fort, obwohl die primäre Nierenerkrankung ganz oder teilweise ausgeheilt ist. Bei anderen Nierenerkrankungen, z. B. der Schädigung im Rahmen eines Diabetes mellitus, ist die Niere dauernd den schädlichen Einflüssen der diabetischen Stoffwechsellage ausgesetzt.

► **Progression von Nierenerkrankungen.** Der stetig chronisch voranschreitende Verlust der Nierenfunktion wird als Progression von Nierenerkrankungen bezeichnet. Je nach Grunderkrankung sowie begleitenden Fak-

toren wie Ausmaß der Proteinurie und des Hypertonus verläuft der Verlust der Nierenfunktion unterschiedlich schnell. Unabhängig von der Ätiologie der primären Krankheit scheint diese Progression nach einem ähnlichen Muster abzulaufen. Formal kann der **Ablauf** wie folgt definiert werden:

- Initial kommt es zu einer Überfunktion intakter Nephrone, wahrscheinlich um den Verlust von funktionellem Nierengewebe durch die primäre Nierenerkrankung auszugleichen.
- Diese kompensatorische Überfunktion kann in eine Maladaptation übergehen und es treten irreversible Nierenschädigungen auf.

Histologisch sind diese Schäden durch Atrophie des tubulären Apparats, interstitielle Fibrose und Glomerulosklerose gekennzeichnet.

► **Pathomechanismen.** Wegweisende Studien von Brenner et al. Anfang der 1980er-Jahre [17] haben einen möglichen Pathomechanismus der Progression von Nierenerkrankungen geklärt:

- So führt der initiale **Verlust von funktionellen Nephren** durch eine primäre Nierenerkrankung zu einer Hyperperfusion und Hyperfiltration von verbliebenen Nephronen, die damit die Filtrationsarbeit des ausgefallenen Nierengewebes mit übernehmen. Durch den erhöhten intraglomerulären Druck vergrößern sich die Glomeruli, die Podozyten werden geschädigt und Proteinurie, Ablagerung von Proteinen im Mesangium und schließlich eine irreversible Glomerulosklerose sind die Folge.
- In-vitro-Perfusionsuntersuchungen an isolierten Glomeruli zeigten, dass ein **erhöhter intraglomerulärer Druck** zur Stimulierung der Kollagenbiosynthese der Glomeruli und zur Glomerulosklerose beitragen kann.
- Es mehrten sich auch experimentelle Belege, die zeigen, dass eine **Proliferation von glomerulären Zellen** wie Mesangiumzellen auch zur Progression der Niereninsuffizienz führt und bei der Ausbildung einer Glomerulosklerose von Bedeutung ist.
- Die gesteigerte Filtration von Primärharn führt zu einer sekundären **Bedarfsadaptation der Tubuluszellen**, um die gesteigerte Rückresorption des Filtrats sicherzustellen. Diese Bedarfsadaptation der Tubuluszelle ist durch eine Hypertrophie, also eine Zunahme der Größe der Zelle ohne begleitende Zellteilung, gekennzeichnet. Diese Hypertrophie kann durch gesteigerte Transportprozesse zwar initial den Verlust von anderen Tubulusapparaten durch Mehrarbeit kompensieren, längerfristig kommt es jedoch, ähnlich wie bei den Glomeruli, zu Schäden wie der Ausbildung einer tubulointerstitiellen Fibrose.
- Abgesehen von diesen sekundären Veränderungen der tubulointerstitiellen Architektur bei glomerulärer Hyperperfusion und Hyperfiltration weisen histomorpho-

metrische Studien darauf hin, dass die Abnahme der Nierenfunktion eng mit **Veränderungen des Tubulointerstitiums** wie tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose in Beziehung steht.

► **Von tubulärer Hypertrophie zu tubulärer Atrophie.**

Die irreversiblen, gleichförmigen tubulointerstitiellen Veränderungen sind – unabhängig von der Primärerkrankung – durch eine Infiltration von Makrophagen/Monocyten, Fibroblasten und T-Lymphozyten sowie durch eine tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose gekennzeichnet. Der tubulären Atrophie und interstitiellen Fibrose geht eine Hypertrophie von Tubuluszellen voraus. Aus diesen Beobachtungen leitet sich die Frage ab, wie eine initiale tubuläre Hypertrophie zur späteren Atrophie der Tubuli und zu interstitieller Fibrose führen kann. Diese Zusammenhänge sind zurzeit noch nicht endgültig geklärt, aber es können einige Möglichkeiten aufgezeigt werden:

- Hypertrophe Tubuli können mechanisch zu einer Obstruktion **benachbarter postglomerulärer Kapillaren** führen. Durch die Kompression kommt es zu einem verminderten Blutfluss und zur Ischämie von weiter distal gelegenen tubulären Zellen. Diese Ischämie führt schließlich zur Atrophie von Tubuluszellen und zur Ausbildung von Narbengewebe.
- Wachsende, hypertrophierende Tubuluszellen können vermehrt **Vasokonstriktoren** wie Endothelin oder Angiotensin II synthetisieren und freisetzen. Hierdurch kann es zu einer zusätzlichen Vasokonstriktion von postglomerulären Kapillaren und Verstärkung der Tubulischämie kommen.
- Tubuläre Zellen synthetisieren **chemotaktische Faktoren** wie RANTES, MCP-1 und Platelet-derived Growth Factor (PDGF). Eine vermehrte Bildung dieser Faktoren durch wachsende Tubuluszellen führt zur Einwanderung von Makrophagen/Monozyten, T-Lymphozyten und Fibroblasten in den interstitiellen Raum. Diese Zellen können wiederum eine Vielzahl von Zytokinen, Wachstumsfaktoren, reaktiven Sauerstoffradikalen und das Gewebe zerstörende Enzyme wie Kollagenasen und Elastasen freisetzen, die zur einer weiteren Schädigung der Tubuluszellen führen.
- Hypertrophe Tubuluszellen haben einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch, der hauptsächlich für die vermehrte energieabhängige Rückresorption von Natrium benötigt wird. Die **Mitochondrien** von hypertrophen Tubuli sind dementsprechend stark vergrößert. Dieser gesteigerte Sauerstoffverbrauch in den Mitochondrien von Tubuluszellen führt zur Bildung von hochreaktiven Sauerstoffradikalen. Die Sauerstoffradikale induzieren eine Gewebezerstörung durch Peroxidation von Membranlipiden und -proteinen und führen schließlich zur tubulären Atrophie und interstitiellen Fibrose.
- Kompensatorisch hypertrophierende Tubuluszellen sind metabolisch sehr aktiv und produzieren vermehrt

Ammonium, um die Säure-Basen-Homöostase aufrechtzuerhalten, die durch den Verlust von funktionellen Nephronen bedroht ist. Die gesteigerte tubuläre Bildung von Ammonium kann die Komplementkomponente C3 durch Interferenz mit der Thiolesterbindung des Proteins aktivieren. Folge ist eine Aktivierung der Komplementkaskade über den alternativen Aktivierungsweg mit peritubulärer Depositon von C5b-9. Aktiviertes C3b hat starke chemoattraktive Wirkung auf eine Reihe von immunkompetenten Zellen und C5b-9 kann zur Membranlyse von Tubuluszellen führen. Deshalb kann über eine gesteigerte Ammoniumproduktion der hypertrophen Tubuluszellen eine interstitielle Nephritis mit Zerstörung des tubulointerstitiellen Gewebes und Ausbildung einer interstitiellen Fibrose vermittelt werden.

Zusammenfassend kann also eine Hypertrophie von Tubuluszellen durch verschiedene Mechanismen, die vermutlich alle konzentriert wirken, zur späteren Atrophie der Zellen und interstitiellen Fibrose führen.

► **Pathomechanismen der tubulären Hypertrophie.** Um therapeutisch möglichst früh in den Pathomechanismus eingreifen zu können und ein Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz zu verhindern, ist ein Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen, die der tubulären Hypertrophie zugrunde liegen, von Bedeutung [17].

Umfangreiche experimentelle Untersuchungen belegen, dass **Angiotensin II** (Ang II) eine Hypertrophie von kultivierten proximalen Tubuluszellen induziert. Die zelluläre Hypertrophie ist durch eine Zunahme der Zellgröße und Stimulation der mRNA- und Proteinsynthese ohne begleitende DNA-Replikation gekennzeichnet. Ang II stimuliert in proximalen Tubuluszellen die Transkription und Synthese von Transforming Growth Factor β (TGF- β). TGF- β induziert direkt die Transkription von Kollagen und hemmt zusätzlich kollagenabbauende Enzyme. Daraus kann eine Induktion von TGF- β durch Ang II direkt zur Entwicklung einer tubulointerstitiellen Fibrose beitragen.

Eine Behandlung mit **ACE-Hemmern** oder **Ang-II-Rezeptorblockern** verhindert somit das Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz. Obwohl sicherlich ein Teil des protektiven Effekts von ACE-Hemmern und Ang-II-Rezeptorblockern auf einer Reduktion des systemischen und glomerulären Hypertonus sowie einer Normalisierung der glomerulären Siebfunktion beruht, zeigen tierexperimentelle Untersuchungen eindeutig, dass diese Substanzen die kompensatorische Hypertrophie und die Entwicklung der tubulointerstitiellen Fibrose der Nieren bei chronischen Nierenerkrankungen hemmen. Die Befunde belegen eine zentrale Rolle von Ang II in den Adaptionsvorgängen nach Nephronverlust [55].

31.2.7 Urämie

► **Epidemiologie.** Die Prävalenz der chronischen Nierenkrankungen hat in den westlichen Ländern in den vergangenen Jahren stetig zugenommen [18]. Hatten 1991 in Europa etwa 80 Patienten auf 1 Mio. Einwohner eine chronische Niereninsuffizienz, so waren es 2010 bereits 10% der Bevölkerung [107]. Vergleichbar stieg in den USA die Zahl der dialysepflichtigen Patienten von etwa 200 000 im Jahr 1991 auf über 400 000 im Jahr 2010 an. Die chronische Niereninsuffizienz ist häufig mit zusätzlichen (z. B. kardiovaskulären) Erkrankungen assoziiert und potenziert das Risiko der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Diese Zahlen belegen die sozio-ökonomische und medizinische Relevanz der chronischen Niereninsuffizienz und der daraus resultierenden Urämie.

Merke

M!

Das „urämische Syndrom“ wird durch die Akkumulation von Substanzen induziert, die normalerweise durch die gesunden Nieren ausgeschieden werden [26]. Diese Substanzen werden „Urämietoxine“ genannt, wenn deren Akkumulation mit negativen Einflüssen auf die normalen biologischen Funktionen einhergeht [156]. Diese Adaptationsmechanismen des Körpers an die Niereninsuffizienz werden als Urämie bezeichnet und beginnen schon bei nur geringgradiger Abnahme der GFR (< 60–80 ml/min), die bei den meisten Patienten noch nicht zu einem messbaren Anstieg des Serumkreatinins geführt haben (► Abb. 31.18).

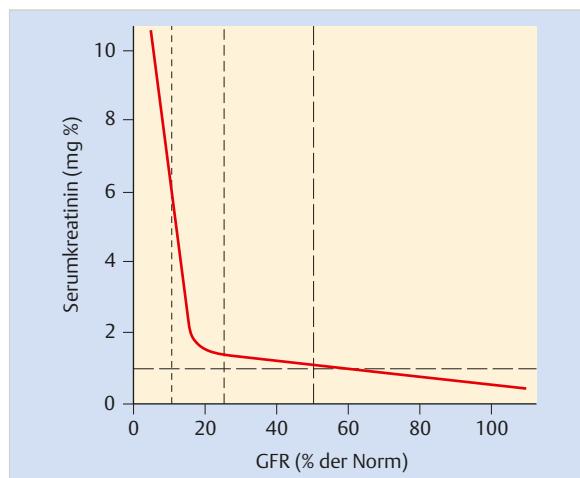


Abb. 31.18 Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und GFR. Aufgrund von Adaptionsmechanismen der Niere bleibt das Serumkreatinin bei einer Reduktion der GFR (abhängig vom Körpergewicht) auf 40–50 % der Norm zunächst konstant, bis es dann bei weiterer GFR-Verminderung langsam und dann rasch weiter ansteigt (unterhalb einer GFR von etwa 25 % der Norm). Adaptionsmechanismen des Organismus bei Verlust der Nierenfunktion treten bereits ein, wenn die GFR nur mäßig eingeschränkt ist (< 75–80 % der Norm).

Die wichtigsten von der Urämie betroffenen Organsysteme sind in ▶ Tab. 31.6 zusammengefasst [146], [153].

Tab. 31.6 Manifestation der Urämie.

Typ der Störung	Störungen
hämatologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • gestörte T- und B-Lymphozyten-Funktion • verminderte Funktion von Granulozyten und Monozyten • Dysfunktion der Blutplättchen • Entstehung von Karzinomen
kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> • beschleunigte Gefäßsklerose • arterielle Hypertonie • Ödeme • Kardiomyopathie • Perikarditis
pulmonal	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenödem • Pleuritis • Lungenverkalkungen
gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexie, Nausea • Gastritis • Ulzera • Pankreatitis • Aszites
neurologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit, Schläfrigkeit, Koma • Kopfschmerzen • Desorientierung, Gedächtnisverlust, Demenz • Krämpfe • Polyneuropathie • „Restless-Leg“-Syndrom • Amyloidose
endokrino- logisch	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperparathyreoidismus • Vitamin-D-Mangel • osteologische Störungen • renale Osteopathie • Glukoseintoleranz • Wachstumsretardation • Hypogonadismus
dermatologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Pruritus • verzögerte Wundheilung • dystrophe Verkalkungen • ophthalmologische Störungen • Kalzifikationen • Blutungen

Urämietoxine

- **Einteilung.** Die Einteilung der sog. „Urämietoxine“ erfolgt in 3 Gruppen [92]:
- kleine wasserlösliche Bestandteile (Molekulargewicht < 500 Dalton)
 - proteingebundene Toxine
 - Mittelmoleküle (> 500 Dalton)

► Tab. 31.7 zeigt eine Liste der wichtigsten Toxine in den einzelnen Gruppen. Die Tabelle verdeutlicht, wie komplex die Definition der Urämietoxine ist, und zeigt, dass nicht ein Urämietoxin die biologischen Folgen der Niereninsuffizienz erklärt. Proteomanalysen von Serum-, Urin- oder Ultrafiltratproben von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz werden möglicherweise zu einem besseren Verständnis der Pathogenese der Urämietoxine beitragen.

Bei der Entstehung der Urämietoxine spielen neben Glykierungs- (AEG) und Lipoxigenierungsreaktionen (ALE) auch Folgeprodukte eines **gestörten Krebs-Harnstoff-Zyklus** (z. B. Guanidin-Succinat-Säure [GSA] als pathologisches Folgeprodukt der Arginin-Succinat-Säure [ASA]) eine wichtige Rolle.

Tab. 31.7 Die wichtigsten „Urämietoxine“.

Substanz	Substanzgruppe
Gruppe wasserlöslicher kleinmolekularer Substanzen (< 500 D) (Auswahl)	
1-Methyladenosin	Ribonukleotid
α-N-Acetylarginin	Guanidin
Arab(in)itol	Polyol
Cytidin	Purin
Malondialdehyd	Alkohol
Methylguanidin	Guanidin
Sorbitol	Polyol
Xanthin	Purin
Gruppe proteingebundener Substanzen (Auswahl)	
3-Deoxy-Glucoson	AGE
Fructose-Lysin	AGE
Indoxyl-Sulfat	Indol
Methylglyoxal	AGE
N-(carboxymethyl)-Lysin	AGE
p-Cresol	Phenol
Pentosidin	AGE
Para-hydroxy-Hippursäure	Hippurat
Putrescin	Polyamin
Spermidin	Polyamin
Gruppe der Mittelmoleküle (> 500D) (Auswahl)	
atrial natriuretisches Peptid	Peptid
β ₂ -Mikroglobulin	Peptid
Endothelin	Peptid
Interleukin-1β	Zytokin
Interleukin-6	Zytokin
κ-Ig-Leichtkette	Peptid
λ-Ig-Leichtkette	Peptid
Parathormon	Peptid
retinolbindendes Protein	Peptid
Tumornekrosefaktor α	Zytokin

► **Methylguanidin.** Guanidine entstehen vermehrt in der Urämie durch einen gestörten Krebszyklus. So hemmt z.B. Methylguanidin die Na^+/K^+ -ATPase und löst daher u.a. die urämische Diarröhö aus, vermindert die Kontraktilität des Herzmuskels und ruft neurologische Komplikationen hervor.

► **Dimethyl-Arginin.** Dimethyl-Arginin kann L-Arginin kompetitiv aus dem Enzymkomplex der konstitutiv exprimierten, vorwiegend endothelialen Form der NO-Synthase verdrängen. Damit wird die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) und darüber die Regulation des Vasmotorentonus gestört. Im Gegensatz dazu ist die induzierbare Form der NO-Synthase in der Urämie stimuliert. Die Stimulation wird durch Zytokine verursacht, die in der Urämie z.B. im Rahmen der AGE-Bildung (s.u.) freigesetzt werden. Die gesteigerte Aktivität der induzierbaren Form der NO-Synthase kann u.a. zur defekten Plättchenaggregation und gestörten Immunmodulation in der Urämie beitragen.

► **Polyamine.** Polyamine (Spermidin, Cadaverin und Putrescin) entstehen beim Ornithinstoffwechsel durch das Enzym Ornithin-Decarboxylase und akkumulieren in der Urämie. Aufgrund ihrer stark positiven Ladung binden Polyamine an Proteine und Zelloberflächen und führen zu einer Vielzahl von Synthese- und Signaltransduktionsstörungen.

► **Homocysteinsäure.** Homocysteinsäure ist ein Intermediärprodukt des Aminosäurenstoffwechsels. Es wird aus Methionin gebildet und dient als Zwischenprodukt zur Remethylierung und Transsulfatierung von Aminosäuren (Transmethylierungs-Stoffwechselweg). Bei der Niereninsuffizienz akkumulieren Homocystein und seine Metabolite. Erhöhte Homocysteinspiegel sind ein wichtiger Progressionsfaktor für die Entstehung einer Gefäßsklerose. Durch die Oxidation von Homocystein zu Homocystin werden Oxidationsradikale freigesetzt, die verantwortlich sind für Endothelzellschädigung, für die Entstehung von Oxidationsprodukten der LDL-Lipide und für das gesteigerte Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen.

► **Parathormon.** Parathormon spielt nicht nur eine Rolle bei der Entstehung der renalen Osteopathie, sondern ist durch seine Effekte auf zahlreiche, vorwiegend „nicht klassische“ Organe auch ein Urämietoxin (Mittelmolekül).

► **β_2 -Mikroglobulin.** β_2 -Mikroglobulin ist ein Protein des MHC-Klasse-I-Molekülkomplexes, der auf immunkompetenten Zellen exprimiert wird. β_2 -Mikroglobulin, das beim Stoffwechsel der MHC-Moleküle, v.a. bei Entzündungsprozessen, freigesetzt wird, wird normalerweise über den Urin ausgeschieden und akkumuliert daher bei Niereninsuffizienz. Es kann an die Zelloberfläche von Granulozyten, Monozyten, Synovialzellen und Osteoblasten binden und damit deren Funktion beeinträchtigen. An extrazelluläre Matrix gebunden, ist β_2 -Mikroglobulin Aus-

gangs- und Kristallisationspunkt der Entstehung einer urämieassoziierten Amyloidose, wie sie sich klinisch z.B. beim Auftreten eines Karpaltunnelsyndroms manifestiert.

► **Advanced Glycation End Products (AGE).** Die Entstehung von AGE wurde zunächst beim Alterungsprozess und beim Diabetes mellitus beschrieben. Dabei werden Amine, meist die freien NH_2 -Enden der Aminosäuren Valin und Lysin, nicht enzymatisch mit Aldosen glykiert, und es entstehen zunächst Schiff-Basen und Amadori-Produkte. Nach sterischer Umlagerung entstehen nicht dissoziierbare AGE, die sich extra- und intrazellulär ablagern. Da AGE vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, akkumulieren sie mit fortschreitendem Nierenfunktionsverlust.

AGE sind u.a. verantwortlich für Änderungen der **Tertiärstruktur von Proteinen** und bilden zusammen mit dem β_2 -Mikroglobulin die Hauptkomponente der Amyloidablagerungen bei renaler Osteopathie. AGE akkumulieren u.a. in der meist atherosklerotisch veränderten Gefäßwand bei Patienten mit Niereninsuffizienz, wo sie die Produktion freier Sauerstoffradikale, die Expression von CD14 und die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur stimulieren.

► **Advanced Lipoxidation End Products (ALE).** Neben den AGE spielen die Proteinmodifikationen, die etwa durch Malonsäuredialdehyd und andere Lipidperoxidationsprodukte induziert werden, eine biologisch wichtige Rolle in der Induktion des „Urämiesyndroms“.

Parathormon und Urämie



Merke

Zu den physiologischen Aufgaben des Parathormons (PTH) gehören die Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen, die Reduktion der renalen Kalziumausscheidung, die Steigerung der renalen Phosphatausscheidung und die Stimulation der Vitamin-D-Synthese in der Niere (Einzelheiten siehe Kap. 7).

Parathormonsynthese

► **Regulation der Parathormonsynthese.** PTH wird in den Nebenschilddrüsen gebildet (► Abb. 31.19) und ist zusammen mit Vitamin D/Calcitriol und Calcitonin der wichtigste Regulator der extrazellulären Kalziumhomöostase [98]:

- Eine **Erniedrigung** des extrazellulären Kalziums führt zu einer Stimulation der PTH-Sekretion primär durch Hemmung der intrazellulären Degradation und sekundär durch Stimulation der PTH-Transkription.
- Eine **Erhöhung** des extrazellulären Kalziums hat die Suppression der PTH-Sekretion zur Folge.

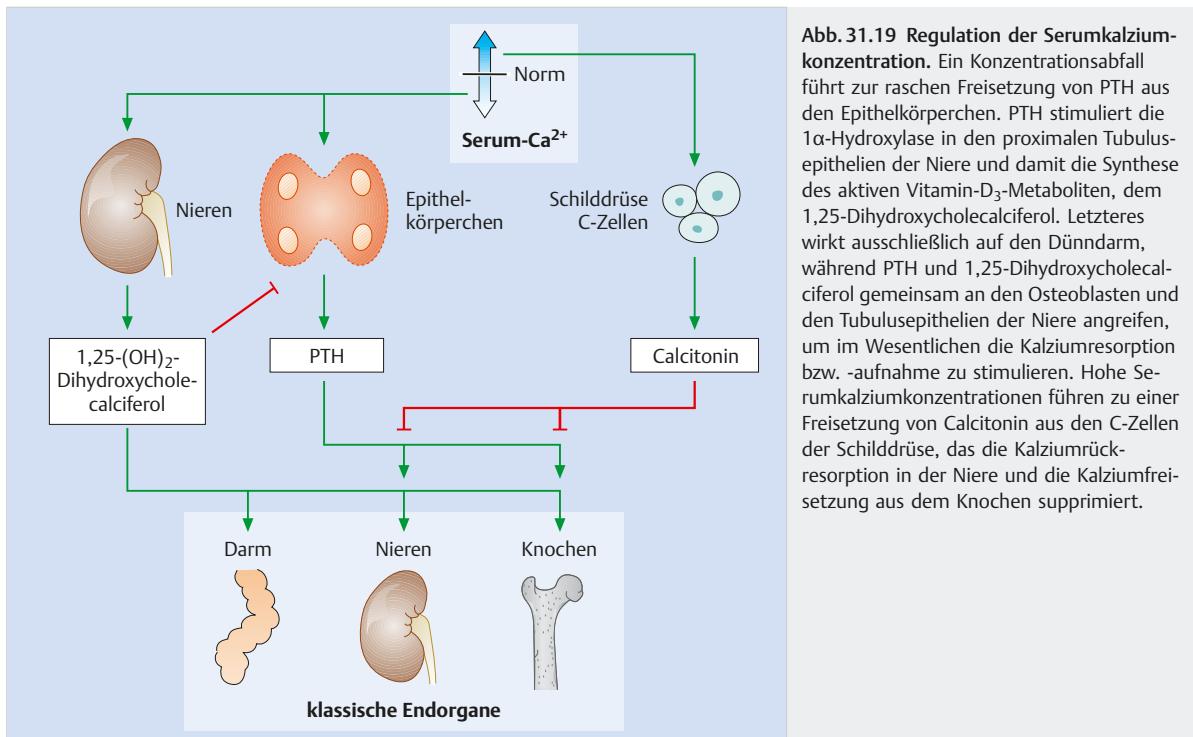


Abb. 31.19 Regulation der Serumkalziumkonzentration. Ein Konzentrationsabfall führt zur raschen Freisetzung von PTH aus den Epithelkörperchen. PTH stimuliert die 1α-Hydroxylase in den proximalen Tubulusepithelien der Niere und damit die Synthese des aktiven Vitamin-D₃-Metaboliten, dem 1,25-Dihydroxycholecalciferol. Letzteres wirkt ausschließlich auf den Dünndarm, während PTH und 1,25-Dihydroxycholecalciferol gemeinsam an den Osteoblasten und den Tubulusepithelien der Niere angreifen, um im Wesentlichen die Kalziumresorption bzw. -aufnahme zu stimulieren. Hohe Serumkalziumkonzentrationen führen zu einer Freisetzung von Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse, das die Kalziumrückresorption in der Niere und die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen supprimiert.

Die Sekretion des PTH aus den Epithelkörperchen wird außer durch die extrazelluläre Kalziumkonzentration auch durch die Phosphatkonzentration und den 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Spiegel im Serum reguliert. Eine lange anhaltende Stimulation der Epithelkörperchen führt nicht nur zu einer vermehrten Hormonausschüttung, sondern morphologisch auch zu ihrer Hypertrophie und Hyperplasie.

► **Regulationsmechanismen.** Die 3 Regelgrößen der PTH-Sekretion wirken über folgende Mechanismen:

- **Wirkung der extrazellulären Kalziumkonzentration:** Die extrazelluläre Kalziumkonzentration reguliert kurzfristig die Sekretion von in den Sekretgranula abgelagertem präformiertem PTH. Eine erniedrigte Serumkalziumkonzentration führt zu einer Stimulation, eine erhöhte Kalziumkonzentration zu einer Hemmung der Freisetzung von PTH. Eine lange anhaltende Erniedrigung der Serumkalziumkonzentration führt darüber hinaus auch zur Neusynthese von PTH. Die Sekretion und Neusynthese von PTH durch Kalzium wird über den Kalzium-Sensing-Rezeptor reguliert. Der Rezeptor wurde 1993 von Brown et al. kloniert und wird vorwiegend in den Hauptzellen der Epithelkörperchen, aber auch auf Tubulusepithelien, in C-Zellen der Schilddrüse und im Gastrointestinaltrakt, Skelett, Gehirn und auf der Haut exprimiert [21], [120].

- **Wirkung des 1,25-Dihydroxycholecalciferols:** Außer durch Kalzium wird die PTH-Sekretion auch durch

1,25-Dihydroxycholecalciferol reguliert. Dabei bindet Calcitriol an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) in den Epithelkörperchen und hemmt die Transkription von PTH.

- **Wirkung der extrazellulären Phosphatkonzentration:** Die dritte Regelgröße zur PTH-Sekretion ist die extrazelluläre Phosphatkonzentration. Hohe extrazelluläre Phosphatkonzentrationen führen über die Stimulation des Na⁺-P-Cotransportersystems zu einer Stimulation der PTH-Sekretion.

Veränderte Regulation der PTH-Sekretion bei Urämie

- **Kalzium-Sensing.** Das Kalzium-Sensing in der Nebenschilddrüse ist in der Urämie gestört [3], [139]. Eine der Ursachen für diese Störung ist die reduzierte Dichte für den Kalzium-Sensing-Rezeptor.

- **Vitamin-D₃-Rezeptoren.** In der Urämie ist auch die Rezeptordichte für Vitamin D₃ reduziert [84]. Dies hat folgende Gründe:

- Die niedrige Serumkalziumkonzentration führt zu einer Abnahme der VDR-Dichte.
- Die Rezeptordichte wird durch Calcitriol reguliert, d.h., eine verminderte Calcitriolsynthese in der Urämie führt zu einer Reduktion des VDR in den Epithelkörperchen.
- Weiter hemmen Urämetoxine (z.B. Purinabkömmlinge) die Aufnahme und DNA-Bindung des Calcitriol-VDR-Komplexes und damit die Suppression der PTH-Sekretion.

► **Phosphat- und Calcitriolkonzentrationen.** Die Urämie hat auch Einflüsse auf den dritten Regulationsmechanismus in den Nebenschilddrüsen. Hohe extrazelluläre Phosphatkonzentrationen führen zu einer verminderten Expression des Na^+-P -Cotransporters (PiT-1) und damit zu einer gesteigerten PTH-Sekretion. Außerdem führen der Mangel an Calcitriol und das Vorhandensein von Urämietoxinen zu einer Reduktion der Expression des Na^+-P -Cotransporters, was wiederum die PTH-Sekretion stimuliert.

Morphologische Veränderungen der Epithelkörperchen bei lange anhaltender Stimulation

► **Hypertrophie.** Die Epithelkörperchen reagieren bei Stimulation durch die zuvor beschriebenen Mechanismen zunächst mit einer reinen Hypertrophie. Dabei ist der Gehalt an PTH in allen Zellen gleich. Die Zellen reagieren auf Stimulationsreize unterschiedlich, sodass es für jede Zelle getrennt eine „On-Off-Regulation“ gibt.

► **Diffuse Hyperplasie.** Bei lange anhaltendem Stimulationsreiz entsteht dann vorwiegend eine Hyperplasie, d. h., eine gesteigerte Sekretion von PTH geht langfristig mit einer Zunahme der Masse an Gewebe einher. Ursächlich verantwortlich für die gesteigerte Proliferation ist u. a. die in der Urämie gesteigerte Freisetzung von TGF- α in den Epithelkörperchen, der über den EGF-Rezeptor zu einer gesteigerten Proliferation führt. Die diffuse Hyperplasie ist begleitet von einer Reduktion des Kalzium-Sensing-Rezeptors und VDR auf den Epithelkörperchen.

► **Nodöse Transformation.** Kommt es in einer diffusen Hyperplasie der Epithelkörperchen zu einem nodulären Wachstum, liegt ein autonomes, monoklonales Zellwachstum vor, und aus dem sekundären ist ein tertiärer Hyperparathyreoidismus entstanden, evtl. gefolgt von einer monoklonalen tumorösen Entartung.

Diese nodöse Transformation von initial diffus hyperplastischem Nebenschilddrüsengewebe ist durch die Gabe von Kalzium, Phosphatbindern und Calcitriol nicht mehr zu behandeln, sondern muss chirurgisch saniert werden.

Folgen der gesteigerten Parathormonsekretion bei Urämie

► **Rezeptorarten.** PTH bindet über seinen Rezeptor (PTH/PTHRP-R) nach Freisetzung aus den Epithelkörperchen und Zirkulation im Blut in verschiedenen Organen. Der PTH/PTHRP-Rezeptor wurde sowohl in den sog. „klassischen“ PTH-sensitiven Organen wie der Niere und dem Skelettsystem (Osteoblasten) nachgewiesen, wie auch in einer Reihe weiterer „nicht klassischer“ Organe [44]. Zu diesen letzteren Organen zählen u. a. die glatte Gefäß-

muskulatur, Lymphozyten, Fibroblasten, Fettzellen und Chondrozyten.

► **Rezeptorbindung.** Der Parathormon/PTHRP-Rezeptor bindet nicht nur PTH, sondern auch das PTHrP (Parathormon related Protein), das ursprünglich aus Extracten von Tumorgewebe isoliert wurde und für die Hyperkalzämie im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms verantwortlich ist. Im Gegensatz dazu bindet ein zweiter Rezeptor, der PTHR2, ausschließlich PTH [44]. Der PTH/PTHRP-Rezeptor gehört in die Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

► **Folge der Rezeptorbindung.** Folge der Stimulation des Rezeptors durch die erhöhten PTH-Spiegel in der Urämie ist eine Steigerung der intrazellulären Kalziumkonzentration, die verantwortlich ist für eine Reihe von Störungen in der Regulation zellulärer Signaltransduktionsmechanismen in der Urämie.

Renale Osteopathie

► **Normaler Knochenstoffwechsel.** Der normale Knochenstoffwechsel ist gekennzeichnet durch ein enges Zusammenspiel zwischen den Osteoblasten, den knochen-substanzaufbauenden Zellen, und den Osteoklasten, die Knochenstrukturen resorbieren. Die wesentlichen Hormone, die den Knochenstoffwechsel regulieren, das PTH und Calcitriol, greifen zunächst ausschließlich an den Osteoblasten an, die dann Botenstoffe an die Osteoklasten freisetzen und diese aktivieren. Im Gegensatz dazu hemmt Calcitonin direkt die Osteoklasten [68].

► **Voraussetzungen für die renale Osteopathie.** Die wichtigsten pathophysiologischen Bedingungen für die Entwicklung einer renalen Osteopathie sind:

- sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Calcitriolmangel
- PTH-Resistenz der Osteoblasten
- mögliche Aluminiumüberladung bei Dialysepatienten

Die PTH-Resistenz entwickelt sich auf dem Boden einer verminderten Expression und Sensitivität (als Folge der Urämietoxine und Azidose) des PTH/PTHRP-R auf den Osteoblasten in der Urämie.

► **Einteilung.** Die renale Osteopathie wird aufgrund morphologischer Merkmale in 4 Gruppen eingeteilt:

- Osteitis fibrosa
- Osteomalazie
- adyname Knochenerkrankung
- β_2 -Mikroglobulin-assoziierte Amyloidose

Dabei sind die Übergänge von der adynamischen Knochenerkrankung bei meist niedrigen PTH-Spiegeln bis zur Osteitis fibrosa bei meist hohen PTH-Spiegeln fließend.

Vitamin D und Urämie

Vitamin-D-Synthese

Vitamin D, Parathormon und Calcitonin sind die wichtigsten Faktoren bei der Regulation des Kalziumstoffwechsels [131], [106]. Vitamin D ist ein Provitamin. Die Vorläufersubstanzen für die Vitamin-D-Synthese werden entweder mit der Nahrung aufgenommen oder durch UV-Einwirkung in den Keratozyten der Haut synthetisiert und gelangen anschließend auf dem Blutweg in den ZwischenSpeicher Fettgewebe oder zur weiteren Verstoffwechslung in die Leber. Dort findet die 25-Hydroxylierung des Vitamin D₃ statt.

25-Hydroxycholecalciferol wird, gebunden an ein spezifisches Transportprotein, auf dem Blutweg in die Niere transportiert, wo die **1 α -Hydroxylierung** stattfindet. Damit entsteht der aktive Metabolit 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol). Die 1 α -Hydroxylase ist in den proximalen Tubuluszellen der Niere lokalisiert und wird durch ein erniedrigtes Serumkalzium und hohe PTH-Spiegel stimuliert. In den peripheren Endorganen erfolgt der Abbau von 1,25-Dihydroxycholecalciferol zum inaktiven 1,24,25-Trihydroxycholecalciferol.

Wirkungen von Calcitriol

Merke



Der aktive Metabolit wirkt auf eine Reihe von Organen. Dabei wird zwischen den „klassischen“ Erfolgsorganen der 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Wirkung und den „nicht klassischen“ Zielorganen unterschieden (► Tab. 31.8).

Tab. 31.8 Klassische und „nicht klassische“ Zielorgane der Vitamin-D-Wirkung.

Zielorgane	Calcitriolwirkung
Klassische Zielorgane	
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> • hemmt 1α-Hydroxylierung von 25-(OH)-D₃ • stimuliert 24-Hydroxylierung von 25-(OH)-D₃ • stimuliert Phosphatrückresorption
Knochen	<ul style="list-style-type: none"> • stimuliert Osteocalcin- und Osteopontinsynthese • stimuliert (zusammen mit PTH) die Knochenneubildung
Dünndarm	<ul style="list-style-type: none"> • stimuliert die Synthese von Calbindin • stimuliert die Aktivität der Plasmamembran-Kalziumpumpe • stimuliert die Kalziumresorption
Nicht klassische Zielorgane	
Parathyreidea	<ul style="list-style-type: none"> • supprimiert die PTH-Synthese und -sekretion
Immunsystem	<ul style="list-style-type: none"> • supprimiert aktivierte Th 1-Lymphozyten (Suppression von IL-2, TNF-α, IFN-γ) • stimuliert aktivierte Th 2-Lymphozyten (Stimulation von IL-4, TGF-β) • hemmt T-Zell-Proliferation • stimuliert Makrophagenaktivität
Pankreas	<ul style="list-style-type: none"> • stimuliert Freisetzung von Insulin
Keratozyten	<ul style="list-style-type: none"> • stimuliert Differenzierung von Keratozyten
Reproduktionsorgane	<ul style="list-style-type: none"> • stimuliert Funktion von Testes und Ovarien

► **Wirkung an den klassischen Zielorganen.** Zu den klassischen Zielorganen von 1,25-Dihydroxycholecalciferol zählen die Nieren, die Osteoblasten und der Dünndarm (► Abb. 31.19, ► Tab. 31.8):

- Im **Dünndarm** stimuliert 1,25-Dihydroxycholecalciferol die Kalziumresorption, vermittelt durch die Stimulation der Neusynthese kalziumtransportierender Proteine und die Aktivierung basolateraler Kalziumpumpen.
- In den **Nieren** und in den **Osteoblasten** wirkt 1,25-Dihydroxycholecalciferol nur zusammen mit PTH und führt in der Niere zu einer gesteigerten Rückresorption von Kalzium im distalen Tubulus und Phosphat im proximalen Tubulus.
- Im **Knochen** stimuliert Calcitriol die Aktivität der Osteoblasten (s. Einzelheiten in Kap. Wirkungen von Calcitriol).

► **Weitere Wirkungen.** Darüber hinaus hat Vitamin D eine Reihe von Wirkungen auf sog. nicht klassische Erfolgsorgane (► Tab. 31.8). In den Nebenschilddrüsen z. B. führt 1,25-Dihydroxycholecalciferol zur Suppression der PTH-Synthese und -Freisetzung.

Folgen der Urämie auf den Vitamin-D-Stoffwechsel

Merke

In der Urämie ist die Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in den proximalen Tubuluszellen gestört. Eine Reduktion der Neubildung tritt bereits bei einer nur mäßig reduzierten GFR (<60–75 ml/min) auf.

M!

► **Ursachen.** Ursachen der verminderten Neusynthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol sind der Verlust funktionstüchtiger proximaler Tubulusepithelien bei Nierenkrankungen und die Akkumulation von Phosphat in den Tubulusepithelien, da hohe intrazelluläre Phosphatspiegel die Aktivität der 1α -Hydroxylase hemmen. Außerdem führen die metabolische Azidose und Urämietoxine durch eine direkte Hemmung der 1α -Hydroxylase zu einem Vitamin-D₃-Mangel.

► **Folgen.** Die Folgen eines Mangels an 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Urämie sind:

- verminderte Rückresorption von Kalzium in der Niere
- erniedrigte Kalziumresorption aus dem Darm
- Störung des Knochenstoffwechsels

Eine Verminderung des aktiven Vitamin-D₃-Metaboliten hat erhebliche Auswirkungen auch auf nicht klassische Vitamin-D₃-Organe (► Tab. 31.8).

► **Weitere Ursachen des 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Mangels.** In der Urämie kommt es jedoch nicht nur zu einer Reduktion der Neusynthese des aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol:

- Durch Änderung der Lebensgewohnheiten, eine verminderte Sonnenlichtexposition, eine Störung der Keratozytenfunktion in der Urämie oder eine geänderte Nahrungsaufnahme sind häufig bereits die **Vorläufersubstanzen** des aktiven Metaboliten reduziert.
- Selbst „normale“ Serumspiegel für 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Frühphase der Urämie sind bezüglich ihrer Wirkung auf die Endorgane ineffektiv. Dies liegt daran, dass die Dichte des Vitamin-D₃-Rezeptors, hervorgerufen durch den relativen Mangel an aktivem Metaboliten, in der Urämie abnimmt.
- **Urämietoxine** wie das Pyridoxal-5-Phosphat und das Glyoxylat führen zur Bildung von Schiff-Basen an freien NH₂-Gruppen der Aminosäuren (meist Lysin) im VDRE. Damit ist die Interaktion zwischen dem Rezeptor VDR und der Promotorregion VDRE gestört.
- Auch eine Reduktion der **RxR-Rezeptordichte** wurde in der Urämie nachgewiesen, was wiederum die Interaktion des Heterodimers VDR-RxR mit dem VDRE stört. Da das Gen für den VDR selbst auch eine VDRE-Sequenz

in seiner Promotorregion trägt, wird verständlich, warum in der Urämie die VDR-Dichte reduziert ist.

► **FGF23 und Klotho.** Bei einer Niereninsuffizienz kommt es neben den erhöhten Phosphatspiegeln auch zu erhöhten FGF23-Blutspiegeln sowie zu einer Reduktion der „Klotho“-Spiegel. „Klotho“ wurde zunächst bei einem Mäusestamm beschrieben, der frühzeitig typische Alterserscheinungen entwickelt und eine verkürzte Lebenserwartung hat. Tiere mit Klotho-Mutation entwickeln u.a. verstärkt Arteriosklerose, Osteoporose, Haut- und Muskelatrophie, Lungenemphysem, Kognitionsdefizite und Hörverlust.

Das Klotho-Protein wird in der Niere exprimiert und synthetisiert, als membranständige Form mit enzymatischer Wirkung und als freie, zirkulierende Form, die hormonartige Eigenschaften aufweist. Verminderte Klotho-Spiegel können zu vorzeitigem Altern beitragen.

FGF23 gehört zur Familie der **Fibroblasten-Wachstumsfaktoren**. FGF23 senkt den Serumphosphatspiegel, indem es die renale Phosphatausscheidung fördert, da FGF23 in der Niere die aktive Phosphatrückresorption hemmt. Physiologischerweise wird FGF23 im Knochen und möglicherweise auch in Zellen des Gefäßsystems gebildet, sein Sekretionsreiz ist ein Phosphatanstieg im Serum. FGF23 steigert die renale Phosphatausscheidung und bremst gleichzeitig die renale Vitamin D₃-Bildung (Calcitriolbildung) bzw. beschleunigt dessen Abbau.

Klotho ist ein **Co-Faktor** (Corezeptor) für FGF23, sodass ohne Klotho FGF23 nicht gebunden werden und wirken kann, die FGF23-Spiegel steigen bei Klotho-Mangel an. Die renale Klotho-Bildung macht die Nieren daher zum Zielorgan für FGF23. Eine Phosphatbelastung führt zur FGF23-Sekretion aus dem Knochen und FGF23 wirkt in den Nieren – wo es auf Klotho trifft – phosphaturisch.

Die FGF23-Spiegel steigen bei CKD an, lange bevor ein erhöhter Phosphatspiegel messbar wird. Dies könnte ein wichtiger Hinweis darauf sein, dass eine FGF23-Resistenz eine der frühesten Veränderungen im Phosphathaushalt bei CKD ist. Auch wenn vieles noch unerforscht ist, könnte doch ein renaler Klotho-Mangel bzw. Unterexpression ursächlich für die FGF23-Resistenz sein.

Hämatologische und immunologische Folgen der Urämie

Merke

M!

In der Urämie kommt es zu einer Reihe von hämatologischen Problemen wie dem Auftreten einer renalen Anämie und Defekten der zellulären und humoralen Immunabwehr.

Anämie

Das Auftreten einer mit der Niereninsuffizienz einhergehenden (renalen) Anämie ist eine der folgenschwersten Veränderungen in der Urämie. Die renale Anämie hat viele Ursachen.

► **Erythropoetinsynthese.** Der wichtigste Faktor ist die verminderte Erythropoetinsynthese in der Niere. Erythropoetin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 34000 Dalton. Es wurde 1977 aus dem Urin isoliert und steht seit 1985 als rekombinantes Protein für die Therapie zur Verfügung. Für die Synthese von Erythropoetin gilt:

- Die Niere ist das wichtigste Organ für die Erythropoetinproduktion. Erythropoetin wird in peritubulären interstitiellen Zellen der Nierenrinde synthetisiert. Die Erythropoetinproduktion in der Niere ist fokal akzentuiert, d. h., es werden einzelne Bezirke für die Erythropoetinproduktion aktiviert oder wieder deaktiviert.
- Eine gewisse **extrarenale Synthese** von Erythropoetin erfolgt in den Kupffer-Zellen des RES und den zentrilobulären Zellen der Leber sowie in Makrophagen des Knochenmarks und der Milz. Diese extrarenale Erythropoetinproduktion beträgt nach der Geburt nur ca. 5 % der Gesamtsynthese, während der Embryonalentwicklung wird Erythropoetin jedoch vorwiegend in Hepatozyten synthetisiert.
- Erythropoetin wird auch im Rahmen eines **paraneoplastischen Syndroms** bei einer Reihe von Tumoren wie Nierenzellkarzinomen, hepatozellulären Karzinomen, Seminomen und zerebellären Hämangioblastomen synthetisiert. Ungeklärt ist noch die gewebsspezifische Expression des EPO-Gens, d. h. die vorwiegende hepatogene Expression in der Pränatalperiode, die vorwiegend renale Expression nach der Geburt und ebenso die Expression in Organen, in denen das Erythropoetin nicht als Hormon sezerniert wird (endokrine Funktion), sondern vorwiegend parakrine Funktionen (z. B. im Nervengewebe oder in den Reproduktionsorganen) hat.

Erythropoetin wird in der Niere nicht gespeichert, sondern muss bei Bedarf neu synthetisiert und sezerniert werden. Der Mehrbedarf an Erythropoetin wird in der Niere durch eine steigende Zahl EPO-produzierender Zellen reguliert, wobei der Erythropoetin-mRNA-Gehalt pro Zelle relativ konstant bleibt. Der wichtigste physiologische Stimulus für die Erythropoetinproduktion ist die aktuelle Sauerstoffspannung (Gewebshypoxie) in den spezialisierten Zellen der Niere [34], [90], [154].

► **Wirkungen von Erythropoetin.** Das in der Niere gebildete Erythropoetin steigert im Knochenmark die Erythropoiese. Da der tägliche Umsatz von roten Blutkörperchen etwa 10^{11} Zellen und die Dauer der erythropoetinsensitiven Ausreifung der roten Zellreihe etwa 7 Tage beträgt,

muss Erythropoetin kontinuierlich vorhanden sein und in der Niere kontinuierlich neu synthetisiert werden. Die Wirkung von Erythropoetin auf die Zellen im Knochenmark ist von der Expression eines **spezifischen Erythropoetinrezeptors** abhängig. Erythrozytäre Progenitorzellen im Knochenmark sind die primären Zielzellen des Erythropoetins. Eine Erythropoetin-Rezeptor-Expression wurde jedoch u. a. auch auf Astrozyten, Kardiomyozyten, Endothel- und glomerulären Mesangiumzellen nachgewiesen

Erythropoetin bindet vorwiegend an den Erythropoetinrezeptor auf BFU-E (Erythroid Burst Forming Unit) und CFU-E (Erythroid Colony Forming Unit) Vorläuferzellen im Knochenmark. Durch die Erythropoetinbindung wird eine Homodimerisierung des EPO-Rezeptors induziert, die zur Aktivierung von zwei JAK2-Tyrosinkinasen (JAK2: Janus Kinase 2) und der Aktivierung weiterer Signaltransduktionswege (z. B. PI-3 K/Akt, STAT 5 und MAP-Kinasen) führt.

► **Erythropoetin und Urämie.** In der Urämie hat Erythropoetin folgende Bedeutung [73]:

- In der Urämie ist durch den Verlust von **Nierengewebe** die Erythropoetinproduktion vermindert. Es besteht eine enge, inverse Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der Erythropoetinproduktion.
- In der Urämie kommt es jedoch auch zu Defekten bei der Messung der **Sauerstoffspannung** (Oxygen Sensing) im Gewebe. Dieser Sensing-Defekt wird wahrscheinlich durch entzündliche Zytokine, wie IL-1 β und TNF- α hervorgerufen, die in der Urämie vermehrt gebildet werden.
- Bei der Entwicklung der Anämie in der Niereninsuffizienz spielt jedoch auch eine Rolle, dass durch Urämietoxine und inflammatorische Zytokine die **Signaltransduktion** des Erythropoetinrezeptors in den Zellen des Knochenmarks gestört wird.

Des Weiteren ist in der Urämie auch die Überlebensrate der ausgereiften Erythrozyten in der Zirkulation durch Membrandefekte verkürzt, verursacht durch toxische Metabolite (z. B. Polyamine und Parathormon).

Störungen der Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen in der Urämie

► **Abwehrstörungen.** Patienten in der Urämie sind häufig infektgefährdet (virale und bakterielle Infekte), erkranken häufiger an Tumoren und haben eine verminderte Immunantwort nach Immunisierung. Trotz dieser klinischen Erfahrung ist das Verständnis der pathophysiologischen Ursachen gestörter Immunität in der Urämie noch sehr lückenhaft. Einen Überblick über die derzeit bekannten Störungen der Abwehrlage in der Urämie zeigt

► Tab. 31.9.

Tab. 31.9 Gestörte zelluläre und humorale Immunität in der Urämie.

Zellreihe	Granulozyten	Makrophagen	T-Lymphozyten	B-Lymphozyten
Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> Hyperparathyreoidismus p-Cresol erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration Eisenüberladung β_2-Mikroglobuline Einflüsse der Hämodialysebehandlung 		<ul style="list-style-type: none"> Hyperparathyreoidismus erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration Methylguanidin Malnutrition 	
verminderte Funktion	Phagozytose	Phagozytose	Proliferation	spezifische Immunoglobulin-synthese
		Antigenpräsentation	<ul style="list-style-type: none"> Interleukin-2-Synthese gestörter T-Zell-Rezeptor-Komplex 	-
gesteigerte Funktion	Synthese von Proteasen	Freisetzung von Interleukin-1 β und Tumornekrosefaktor 1 α	Synthese von Interleukin-2-zirkulierendem Rezeptor	Autoantikörperproduktion
	Freisetzung von Sauerstoffradikalen	Synthese von Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist	-	-
	Expression von Adhäsionsmolekülen	-	-	-

► **Störung von Granulozyten und Makrophagen.** Die meisten Untersuchungen zu funktionellen Störungen von Granulozyten und Makrophagen in der Urämie liegen bei Dialysepatienten vor. Die immunologischen Veränderungen findet man jedoch schon lange vor dem Auftreten der terminalen Niereninsuffizienz. Die Dialysebehandlung trägt durch den Zellkontakt mit den fremden Oberflächen (Aktivierung von Granulozyten und Makrophagen und Komplementfreisetzung), der Dialysemembranqualität und der Dialysewasserqualität weiter zur Immunkompromittierung in der Urämie bei. Hohe Eisenbeladung (durch zahlreiche Bluttransfusionen) und erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen (durch den Hyperparathyreoidismus) sind Faktoren, die die funktionellen Störungen bei den genannten Entzündungszellen verursachen. Außerdem hemmen Proteine und deren Stoffwechselprodukte, die in der Urämie akkumulieren, wichtige Funktionen dieser Zellen.

► **Störung von T- und B-Lymphozyten.** Auch die Funktion von T- und B-Lymphozyten ist in der Urämie gestört [46]. Die Immunkompromittierung in der Urämie ist in paradoyer Weise charakterisiert durch das gleichzeitige Auftreten einer Immundefizienz und der teilweisen Aktivierung immunkompetenter Zellen (Janus-Kopf der gestörten Immunität in der Urämie). Klinisch sind diese immunologischen Phänomene evident durch das gehäufte Auftreten von bakteriellen und viralen Infekten, Autoimmunerkrankungen und Neoplasien, kutaner Anergie und gestörter Antikörperproduktion, z. B. nach Influenza- oder Hepatitis-B-Impfung.

Mikroinflammation und oxidativer Stress

Die Urämie und in deren Folge die Dialysebehandlung sind durch den Zustand einer permanenten Entzündungsreaktion (Mikroinflammation) gekennzeichnet und verursachen Malnutrition, eine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären und Tumorerkrankungen sowie eine erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz [67], [59].

► **Chronische Mikroinflammation.** Homocystein, Sauerstoffradikale, Lipidperoxidation, Stickstoffmonoxid (NO), AGE und Immunglobulineichtketten spielen ebenso wie Zytokine, Kontakt mit Dialysemembranen und Komplementaktivierung (terminaler Komplementkomplex C5b-9) und tatsächliche chronische Infektionen, z. B. mit Chlamydia pneumoniae oder Helicobacter pylori, eine wichtige Rolle bei der Induktion der chronischen Mikroinflammation in der Urämie.

► **Folgen.** Die chronische Mikroinflammation führt zum oxidativen Stress in der Urämie, der durch die Bildung von AOPP (Advanced Oxidation Protein Products), MPO (Myeloperoxidase) und ALE (Advanced Lipoxidation End Products) sowie durch den Verlust von Antioxidanzien wie Zink, Selenium, Vitamin C und E und Reduktion der Plasmaglutathionperoxidase gekennzeichnet ist [58]. Daraüber hinaus ist die Synthese wichtiger antiinflammatorisch wirksamer Akutphaseproteine wie Präalbumin, Transferrin und retinolbindendes Protein stark vermindert in der Urämie.

Kardiorenales Syndrom

Die chronische Niereninsuffizienz bedingt eine zunehmende Herzinsuffizienz und umgekehrt verursacht eine bestehende Herzinsuffizienz eine weitere Funktionsverschlechterung einer Nierenfunktionseinschränkung [81]. Die Akkumulation von Urämetoxinen, arterielle Hypertonie und Hyperhydratation sowie neuroendokrine Störungen im Rahmen der Herz- und Niereninsuffizienz sind die pathophysiologisch relevanten Mechanismen.

Folgende **Subtypen** werden unterschieden [41]:

- **CRS Typ 1:** akutes kardiorenales Syndrom, ausgelöst durch akute kardiale Dysfunktion
- **CRS Typ 2:** chronisches kardiorenales Syndrom, ausgelöst durch chronische Herzinsuffizienz
- **CRS Typ 3:** akutes renokardiales Syndrom, bei dem eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion zur kardialen Dysfunktion führt
- **CRS Typ 4:** chronisches renokardiales Syndrom, bei dem eine chronische Verschlechterung der Nierenfunktion zu erhöhter kardiovaskulärer Mortalität führt
- **CRS Typ 5:** sekundäre kardiorenales Syndrom, das infolge von Systemerkrankungen wie Diabetes, Amyloidose, Vaskulitiden oder Sepsis entsteht

Mit dem Eintreten eines kardiorennalen Syndroms steigt die Mortalitätsrate der betroffenen Patienten exponentiell an.

Azidose in der Urämie

Merke



Die Azidose in der Urämie ist eine metabolische Störung des Säure-Basen-Haushalts, hervorgerufen durch die Akkumulation saurer Stoffwechselmetabolite und eine verminderte Ausscheidung saurer Valenzen im Urin.

► **Ursachen der Azidose.** Säure wird normalerweise in Form von NH_4^+ und als titrierbare Säure mit dem Urin ausgeschieden. In der Urämie sind nicht nur die sauren Stoffwechselmetabolite aufgrund einer verminderten Clearance angehäuft, sondern die Adaptationsfähigkeit der Niere ist auch reduziert, d. h., der Anstieg der Säuresekretion bleibt aufgrund der Niereninsuffizienz hinter den Erfordernissen zurück.

► **Azidämie.** Die Azidose in der Urämie hat weitreichende Folgen auf den normalen Stoffwechsel unterschiedlichster Organe. Diese pathophysiologischen Adaptationsmechanismen beginnen bereits dann, wenn die Azidose noch voll kompensiert ist, d. h. der pH-Wert im Blut noch im Normbereich liegt; man spricht dann von einer Azidämie. Da bei der Azidämie extra- und intrazellulärer pH-Wert noch innerhalb des Normbereichs liegen, nimmt

man an, dass die Azidämie über für Säure-Basen-Störungen besonders empfindliche Proteine die pathophysiologischen Mechanismen auslöst.

► **Auswirkung auf den Proteinstoffwechsel.** Als Folge der Azidose ist insbesondere der Abbau essentieller Aminosäuren wie Valin, Leucin und Isoleucin beschleunigt. Ursache der beschleunigten Degradation von Proteinen und damit der Malnutrition und des Muskelschwunds in der Urämie ist eine Stimulation des Ubiquitin-Proteasomen-Proteolyse-Stoffwechselwegs. Glukokortikoide spielen eine permissive Rolle [29], [94].

► **Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel.** Die Aktivierung des Ubiquitin-Proteasomen-Stoffwechselwegs hat Folgen auf den Stoffwechsel von Osteoblasten und Osteoklasten und ist somit nicht nur für die Malnutrition, sondern auch für die renale Osteopathie verantwortlich. Die Folgen der Azidose am Knochen sind zunächst eine Freisetzung des im Knochen gebundenen Bikarbonats (physikochemischer Austausch zwischen H^+ und HCO_3^-). Weiter wird in der Azidose die Aktivität der Osteoklasten stimuliert (es wird also Kalzium aus dem Knochen freigesetzt), während die Aktivität der Osteoblasten gehemmt ist.

Lipide und Atherosklerose



Merke

Fettstoffwechselstörungen im Rahmen von Nierenerkrankungen findet man typischerweise beim nephrotischen Syndrom (S. 1047) und bei einer Niereninsuffizienz, gleich welcher Genese.

► **Art der Fettstoffwechselstörung.** In der Niereninsuffizienz kommt es zu einer ausgeprägten Fettstoffwechselstörung, mit deren Beginn bereits bei Clearance-Raten $< 50\%$ gerechnet werden muss. Am häufigsten findet man eine Erhöhung der Triglyzeride, der LDL-, oxLDL- und VLDL-Fraktion, eine Reduktion der HDL- und eine deutliche Erhöhung der Lp(a)-Fraktion.

► **Ursachen der Fettstoffwechselstörung.** Ursachen dieses gestörten Lipidmetabolismus sind:

- abnormale Apolipoproteinspiegel (gestörte Proteinsynthese in der Urämie)
- verminderte Aktivität der Lipoproteinlipase, der hepatischen Lipaseaktivität und der LCAT-Aktivität

Neben einem verminderten Abbau wird auch eine gesteigerte Synthese von Triglyzeriden bei Niereninsuffizienz beobachtet. Die gesteigerte Triglyzeridsynthese resultiert u. a. aus dem gestörten Kohlenhydratstoffwechsel (Insulinresistenz). Zusätzlich spielt noch ein Carnitinmangel bei der gestörten Oxidation langkettiger Fettsäuren eine Rolle.

► **Auswirkungen.** Hohe Lipidspiegel und die Dyslipoproteinämie führen in den Gefäßen zu den charakteristischen morphologischen und pathobiochemischen Veränderungen. Dieses gestörte Lipidprofil ist neben anderen Faktoren verantwortlich für die sich entwickelnde schwere generalisierte Atherosklerose und auch für die Progression der Niereninsuffizienz selbst, da es das Fortschreiten der Glomerulosklerose oder der tubulointerstitiellen Fibrose beschleunigt.

Urämie und neurologische Störungen

Neben den kardiovaskulären Komplikationen und der Malnutrition sind neurologische Komplikationen in der Urämie häufig.

Klinisch sind die neurologischen Störungen zunächst vorwiegend peripher lokalisiert, bevor dann mit fortschreitender Niereninsuffizienz auch zentral-neurologische Störungen beobachtet werden. Die periphere Neuropathie ist meist eine distal betonte, symmetrische, gemischt motorisch-sensorische Polyneuropathie, die durch axonale Nervendegeneration hervorgerufen wird.

► **Ursachen.** Die zentralen neurologischen Störungen in der Urämie haben vielfältige Ursachen, z. B.:

- dialyseassoziiertes **Dysäquilibrium** durch akute Volumen- und Elektrolytschwankungen
- gesteigerte Bildung von Neurotoxinen wie den endogenen Guanidinogruppen in der Urämie
- **Dialyzedemenz**, hervorgerufen durch Ablagerungen von β_2 -Mikroglobulin-assoziierten Fibrillen im ZNS

Die **pathophysiologischen Mechanismen**, die zu den neurologischen Störungen in der Urämie führen können, sind:

- Störungen des Elektrolythaushalts
- Störungen des Wasserhaushalts
- Störungen des Säure-Basen-Haushalts
- Vitaminmangel
- arterielle Hypertonie
- Hypoxie durch Anämie
- Urämietoxine
 - toxische Substanzen
 - Parathormon
 - β_2 -Mikroglobuline
 - Aluminium

31.2.8 Nierenassoziierte Erkrankungen in der Schwangerschaft

Schwangerschaft und Niere

Morphologische Veränderungen



Merke

Die Nieren nehmen in der Schwangerschaft bis zu 30 % an Größe zu. Ursachen sind die Vergrößerung des Interstitiums und die erhöhte Füllung der intrarenalen Gefäße. Zusätzlich kommt es zu einer Dilatation des Nierenbeckens und des Harnleiters.

Ursache dafür sind hormonelle Umstellungen (PGE₂, Progesteron, Östrogen), die zur Hypertrophie der glatten Muskelzellen und verminderten Peristaltik des Ureters führen. Bedingt durch die Erweiterung und verminderte Peristaltik entsteht in den ableitenden Harnwegen ein urin gefüllter Totraum, der ca. 200 ml beträgt.

Dilatation und Urinstase erleichtern Harnwegsinfekte und Pyelonephritiden in der Schwangerschaft.



Merke

Renale und kardiovaskuläre Veränderungen in der Schwangerschaft

- Größenzunahme der Niere um 1 cm
- Dilatation der Harnwege
- GFR und RPF erhöht um 30–50 %
- Glukosurie
- Proteinurie bis 500 mg/24h
- respiratorische Alkalose durch Hyperventilation
- Plasmanatrium und Plasmaosmolalität erniedrigt
- Plasma- und interstitielles Volumen erhöht
- physiologische Ödembildung
- Herzminutenvolumen erhöht
- peripherer Widerstand erniedrigt

Veränderungen der Funktion

► **Veränderungen der GFR und des renalen Plasmafluxes.** Die GFR steigt in der Schwangerschaft an. Die Clearance ist in der 10. SSW um 40–50 % erhöht und normalisiert sich nach der Geburt. Der RPF ist in den ersten beiden Trimestern um 50–80 % erhöht und geht im letzten Trimester auf den Normalwert zurück.

► **Ursachen.** Die Ursache der erhöhten renalen Durchblutung ist das in der Schwangerschaft gesteigerte Herzvolumen. Durch die Erweiterung des Verteilungsraums für Plasmaalbumin in der Schwangerschaft vermindert sich der onkotische Druck, was eine Zunahme der GFR

zur Folge hat. Die renale Hämodynamik ist schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt verändert, wenn die Plazentation (Beginn 6. Woche, komplett 12. Woche) noch nicht stattgefunden hat. Die Ursache der frühen Veränderungen liegt also nicht in der Plazenta, sondern sie werden vom Ovar oder Corpus luteum verursacht.

► **Konsequenzen.** Die Konsequenz aus dem Anstieg von RPF und GFR ist die Abnahme von Kreatinin und Harnstoff im Serum, d. h., normale Nichtschwangerschaftswerte für Kreatinin und Harnstoff sind als pathologisch zu werten und deuten auf eine Störung der Nierenfunktion hin.

► **Veränderungen der Harnsäureausscheidung.** Deutlich erhöht ist die Harnsäure-Clearance. Die Harnsäurespiegel im Serum sind in der Schwangerschaft daher erniedrigt.

Natrium- und Volumenhaushalt

Merke



In der Schwangerschaft werden 500–1000mEq Natrium retiniert. Im Laufe der Schwangerschaft kommt es zu einer Gewichtszunahme von 11–12 kg. Davon sind 7–9 l Wasser; $\frac{1}{3}$ des Wassers liegt intrazellulär, $\frac{2}{3}$ extrazellulär.

► **Veränderung des Plasmavolumens.** Das Plasmavolumen steigt um 50% an. Da mehr Wasser retiniert wird als Natrium, sinken die Plasmaosmolalität und Natriumkonzentration. Das Plasmanatrium beträgt 130 mmol/l. Trotz der Natrium- und Wasserretention sind Aldosteron und die Reninaktivität erhöht. Quelle des Renins sind in der Schwangerschaft neben der Niere Ovar, Uterus und Plazenta.

► **Ödementwicklung.** Einige Schwangere entwickeln Ödeme. Leichte Ödeme kommen in bis zu 90% der Schwangerschaften vor und sind als normal zu werten. Ursachen sind:

- expandierter extrazellulärer Raum
- erniedriger kolloidosmotischer Druck
- Abflusshindernisse

Bedingt durch die Abflussbehinderung in der V. cava durch den vergrößerten Uterus treten Ödeme bevorzugt an der unteren Extremität auf.

Blutdruck

Merke



Während der Schwangerschaft fällt der Blutdruck. Er erreicht den tiefsten Wert im 2. Trimester und steigt dann bis zur Geburt wieder auf Normwerte an. Der arterielle Blutdruck ist das Produkt aus Herzminutenvolumen und peripherem Widerstand.

► **Physiologische Mechanismen.** Das Herzminutenvolumen ist in der Schwangerschaft um 50% erhöht. Bei gleichem peripherem Widerstand würde es also zu einem Anstieg des Blutdrucks kommen. Der periphere Widerstand ist aber stark erniedrigt, und zwar in allen Organen, besonders jedoch im Uterus. Ursache für die Abnahme des Widerstands ist vermutlich die vermehrte Bildung von vasodilatierenden Prostaglandinen und Stickstoffmonoxid (NO).

Hypertonie in der Schwangerschaft

Merke



Die häufigste Erkrankung in der Schwangerschaft ist eine arterielle Hypertonie, die in ca. 10% aller Fälle auftritt. Die Bedeutung einer arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft liegt darin, dass die fetale Morbidität und verminderte Größe bei der Geburt mit einem erhöhten Blutdruck der Mutter in der Schwangerschaft positiv korreliert.

► **Einteilung.** Ähnlich wie bei der arteriellen Hypertonie der Nichtschwangeren sind die Übergänge von physiologisch zu pathologisch fließend. Die Schwangerschaftshypertonie kann kausal wie folgt gegliedert werden:

- **Schwangerschaftsunspezifisch:**
 - chronische Hypertonie
- **Schwangerschaftsspezifisch:**
 - Präeklampsie/Eklampsie
 - chronische Hypertonie und aufgepfppte Präeklampsie
 - späte/vorübergehende Hypertonie (Gestationshypertonie)

Chronische Hypertonie bedeutet, dass bereits vor der Schwangerschaft eine (meist essenzielle) Hypertonie bestand. Bedingt durch den Blutdruckabfall in den ersten beiden Trimestern werden diese Frauen häufig am Beginn der Schwangerschaft normotensiv. Schwangere, die eine späte oder sog. vorübergehende Hypertonie entwickeln, haben ein erhöhtes Risiko, später eine essenzielle Hypertonie zu entwickeln. Analog dem latenten Diabetes mellitus spricht man daher auch von einer latenten essenziellen Hypertonie.

Präeklampsie/Eklampsie

► **Präeklampsie.** Die Präeklampsie besteht aus einem nach der 20. SSW neu erhöhten Blutdruck und Proteinurie. Dazu kommen können weitere Organdysfunktionen wie Leberdysfunktion, neurologische oder hämatologische Symptome, uteroplazentare Dysfunktion und fetale Wachstumsretardierung (Tranquilli). Im Gegensatz zu den physiologischen Ödemen während der Schwangerschaft, die bevorzugt an den Beinen auftreten, kommen die Ödeme der Präeklampsie auch im Gesicht und an den Armen vor. Den Ödemen liegt eine erhöhte Kapillarpermeabilität zugrunde. Die Proteinurie kann bis zum nephrotischen Syndrom führen (Tranquilli).

► **Eklampsie.** Wenn Krampfanfälle auftreten, geht die Präeklampsie in eine Eklampsie über. Die Krämpfe werden durch Vasokonstriktion oder Thrombenbildung in der zerebralen Mikrozirkulation verursacht.

Merke



Risikofaktoren für eine Präeklampsie/Eklampsie

- Erstgebärende
- Lebensalter <20 oder >35 Jahre
- Übergewicht
- Mehrlingsschwangerschaften
- essenzielle Hypertonie
- Nierenerkrankungen
- fetaler Hydrops
- Hydatide Mole
- Diabetes mellitus
- familiäre Vorbelastung

► **Pathomechanismen.** Die wichtigste pathophysiologische Ursache der Präeklampsie/Eklampsie ist die Vasokonstriktion. Die gesteigerte Gefäßreagibilität gegenüber Konstriktoren wie Angiotensin II und Katecholaminen verursacht eine Vasokonstriktion, die dann zur Abnahme der GFR und des RPF führt. Durch Erhöhung des peripheren Widerstands kommt es zur arteriellen Hypertonie.

► **Ursache der Eklampsie.** Während einer normalen Schwangerschaft werden die uterinen Spiralarterien durch Trophoblasten infiltriert und umgebaut, um den Blutfluss zur Versorgung des Fetus mit Sauerstoff und Nährstoffen zu erhöhen. In der Plazenta von Frauen mit Präeklampsie bleibt die Trophoblasteninfiltration aus und der Blutfluss ist reduziert, was zur Minderversorgung des Fetus führt. Es finden sich erhöhte Spiegel des in der Plazenta gebildeten löslichen Fms-like-Tyrosinkinase-1-Rezeptors, der die angiogenetischen Faktoren Vascular endothelial Growth Factor und Placental Growth Factor antagonisiert. Dieses Ungleichgewicht führt zur endothelialen Dysfunktion, Hypertonie und Proteinurie (Mol).

Folgen des Hochdrucks für die Niere

► **Veränderungen bei gesunder Niere.** Bei einer Schwangerschaftshypertonie sind RPF und GFR reduziert. Insbesondere die Harnsäure-Clearance ist stark erniedrigt. Ursache ist eine vermehrte tubuläre Rückabsorption und verminderte Sekretion. Morphologisch findet sich in der Niere eine Endotheliose in den Glomeruli. Durch die Schwellung der Endothelzellen sind die Lumina der Kapillarschleifen eingeengt. Post partum bilden sich die meisten schwangerschaftsbedingten Hochdruckfolgen zurück.

► **Veränderungen bei vorbestehenden Nierenschäden.** Bei $\frac{1}{3}$ aller Frauen mit einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Nierenerkrankung verschlechtert sich durch die Schwangerschaft die Nierenfunktion. Je schlechter die Nierenfunktion vor der Schwangerschaft ist, umso größer ist der bleibende Schaden.

31.2.9 Immunbiologie des Nierentransplantats

Merke



Die Nierentransplantation ist das optimale Therapieverfahren für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Mortalität nierentransplantiert Patienten im Vergleich zu Patienten an der Dialyse ist deutlich niedriger.

► **Transplantatabstoßung und immunsuppressive Therapie.** Die ersten klinisch erfolgreichen Nierentransplantationen wurden Anfang der 1960er-Jahre durchgeführt, nachdem der britische Zoologe Peter Medawar in London Mitte der 1940er-Jahre seine grundlegenden experimentellen Arbeiten zur Transplantation publiziert hatte.

Die Transplantatüberlebenszeit war anfänglich nur kurz. Erst mit der Entwicklung potenter immunsuppressiver Medikamente konnte die **immunologische Selbstschutzbarriere** beim Empfänger ausreichend unterdrückt werden und die Transplantatüberlebensraten verbesserten sich. Dieses Problem ist jedoch noch nicht endgültig gelöst:

- Die immunologisch vermittelte Abstoßung des Transplantats ist, gemeinsam mit mangelnder Therapieadhärenz, weiterhin die häufigste Ursache eines Transplantatverlusts.
- Es ist jedoch durch Weiterentwicklungen der immunsuppressiven Therapie gelungen, 1-Jahres-Organüberlebensraten um 98 % zu erreichen.
- Das Langzeitüberleben der Transplantate mit einer mittleren Organhalbwertszeit von 8–10 Jahren für ein Verstorbenen-Nierentransplantat hat sich hingegen seit den 1980er-Jahren nicht nachhaltig verbessern lassen.

- **Bedeutung der Gewebeübereinstimmung.** Eine zentrale Stellung bei der Transplantation kommt der Gewebeübereinstimmung von Spender und Empfänger zu. Mit zunehmender Übereinstimmung der HLA-Merkmale nimmt die Zahl der akuten Abstoßungsepisoden ab und das Langzeitüberleben des Transplantats zu.

Bedeutung des HLA-Systems

Merke

M!

Von entscheidender Bedeutung bei der Transplantation von Organen ist das HLA-System [37], [110]. Es handelt sich hierbei um Oberflächenantigene auf Leukozyten und anderen Zellarten, die die Eigenschaft „Selbst“ verkörpern.

- **HLA-Restriktion.** Die biologische Funktion des HLA-Systems, das in brillanten Experimenten von Zinkernagel und Doherty zu Beginn der 1970er-Jahre beschrieben wurde, stellt sicher, dass nur Zellen des Immunsystems eines Individuums miteinander kooperieren können. Dieses Phänomen wird HLA- oder MHC-Restriktion (MHC: Major Histocompatibility Complex) genannt. In vitro wird die HLA-Typisierung genutzt, um ideale Spender-Empfänger-Konstellationen identifizieren zu können.

- **Vererbung der HLA-Merkmale.** Die Vererbung erfolgt kodominant und gehorcht den Mendel-Regeln, d. h. jeder Genort für ein HLA-Antigen enthält 2 Allele, je eines von Mutter und Vater. Die Anzahl der in der Bevölkerung vorhandenen Allele für einen Genort ist sehr groß. Abgelegt ist die genetische Information für die HLA-Antigene auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Diese Region wurde weiter unterteilt in die Klassen I, II und III, wobei für die Organtransplantation bisher nur Informationen von Klasse I und II bewertet werden. Jede dieser Regionen enthält zahlreiche Genloci, die für eine große Zahl von polymorphen Allelen codieren.

- Die **HLA-Klasse I** umfasst die Untergruppen A, B und C. Jede Zelle des menschlichen Körpers trägt ständig Antigene der Klasse I auf ihrer Oberfläche.
- Die **Klasse II** umfasst die Genorte DR, DP und DQ. Gewebemerkmale der Klasse II finden sich im Gegensatz zu denen der Klasse I zunächst nur auf B-Lymphozyten, Monozyten und dendritischen Zellen. Klasse-II-Antigene sind jedoch in vielen anderen Zellarten durch Stimulation induzierbar.
- Die **HLA-Antigene A, B und DR** haben unterschiedliche Wichtigkeit für das Transplantatüberleben.

- **Bedeutung eines Mismatches.** Vergleicht man in allen 6 Allelen kompatible Transplantate mit Transplantaten, die ein einziges Mismatch aufweisen, so ergibt sich, wenn dieses eine Mismatch auf A liegt, dass sich das Risiko des

Transplantatverlusts verdoppelt, auf B verdreifacht und auf DR verfünffacht. Daraus lässt sich schließen, dass das Langzeitüberleben von Verstorbenen-Nierentransplantaten mit der Anzahl der HLA-Mismatches invers korreliert.

- **Nicht-Verwandten-Lebendspenden.** Vergleicht man jedoch diese Ergebnisse mit den Daten bei sog. Nicht-Verwandten-Lebendspenden, die bei geringer oder fehlender HLA-Übereinstimmung transplantiert werden, ist das Transplantatüberleben der Nicht-Verwandten-Lebendspenden mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 95–98 % und einer Organhalbwertszeit von 12–15 Jahren deutlich besser als das der Verstorbenen-Nierentransplantate. Die HLA-Kompatibilität alleine garantiert also nicht ein langes Transplantatüberleben. Es gibt viele immunologische und nicht immunologische Faktoren, die einen Einfluss auf das Langzeitüberleben des Transplantats haben (s. u.).

Afferenter Schenkel der Alloimmunantwort

- **Grundlagen der Immunreaktion.** Unser Immunsystem benötigt 2 unterschiedliche Informationen, bevor es in der Lage ist, auf ein Fremdantigen mit einer Aktivierung und konsekutiven klonalen Expansion von lymphozytären Effektorzellen zu reagieren [66]. Die erste Information muss antigenspezifisch sein, die zweite ist antigenspezifisch.

Erstes Signal der Antigenerkennung (Alloerkennung)

- **Antigenpräsentation.** Das Immunsystem erkennt ein Antigen nur, wenn es von einer antigenpräsentierenden Zelle (APC: Antigen presenting Cell) im Verbund mit den MHC-Molekülen exprimiert wird. Die APC, meist eine dendritische Zelle, muss vorher stimuliert worden sein, entweder im Rahmen des angeborenen Immunsystems (Innate Immunity) über sog. TLR (Toll-like-Rezeptoren) oder im Rahmen der erworbenen Immunität (Adaptive Immunity) (► Abb. 31.20) [79].

Bei der **erworbenen Immunität** wird das Antigen als Peptidbruchstück in der Nische der gefalteten α - und β -Ketten des HLA-Moleküls präsentiert (► Abb. 31.20). Bei der Erkennung des Transplantats durch den Empfänger kann das Antigen entweder direkt von den APC des Transplantats (dendritische Zellen des Spenders, die im Transplantat vorhanden waren) präsentiert werden, s. direkte Alloerkennung (S. 1066) (► Abb. 31.21), oder indirekt durch APC des Empfängers präsentiert werden, s. indirekte Alloerkennung (S. 1066) (► Abb. 31.21). Anschließend kann der für dieses Antigen spezifische T-Lymphozyten-Klon den Antigen-HLA-Komplex mit seinem T-Zell-Rezeptor (TCR) erkennen.

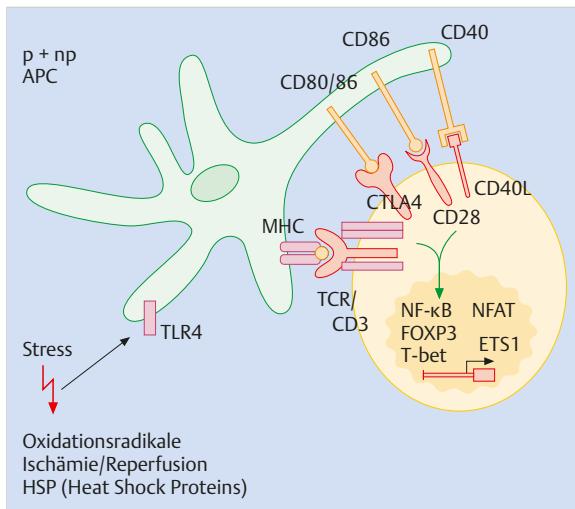


Abb. 31.20 Aktivierung von Lymphozyten im Rahmen der Transplantatabstoßung. Lymphozyten benötigen 2 Signale, um aktiviert zu werden. Beide Signale werden von professionellen (z. B. dendritische Zellen oder Makrophagen) oder nicht professionellen (z. B. aktivierte Endothelzellen) antigenpräsentierenden Zellen (p+np APC) den Lymphozyten dargeboten. Signal 1 besteht aus dem MHC/TCR-CD3-Komplex, Signal 2 aus den kostimulatorischen Komplexen. Nach Induktion der beiden Signale kommt es zur Freisetzung einer Reihe von Transkriptionsfaktoren, die zelllinienspezifisch (z. B. T-bet, ETS 1, FOXP3) oder unspezifisch (NF-κB, NFAT) die Aktivierung der Lymphozyten steuern.

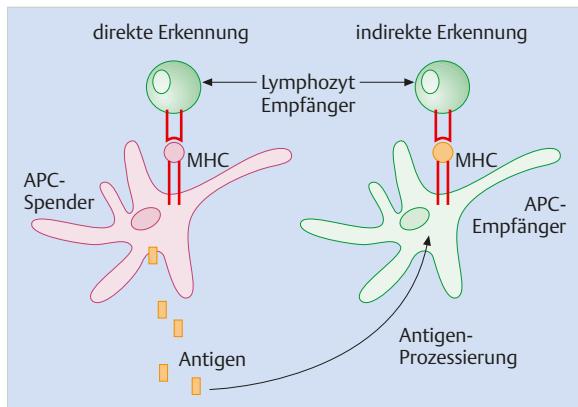


Abb. 31.21 Direkte und indirekte Alloerkennung. Bei der direkten Alloreaktion wird das Antigen von APC des Spenders, die mit dem Organ transplantiert wurden, den Empfängerlymphozyten präsentiert. Bei der indirekten Alloreaktion wird Antigen des Spenders zunächst im lokalen Lymphknoten in APC des Empfängers prozessiert und dort den Lymphozyten präsentiert.

tung zur Expression dieser Moleküle auf der Zelloberfläche. Im Gegensatz zu der sehr polymorphen Struktur der variablen, antigenbindenden Region des TCR sind die akzessorischen Moleküle einer Spezies strukturgeleich.

► **Für die Abstoßung bedeutsame Molekülkomplexe.** Von den zahlreichen auf T-Lymphozyten beschriebenen akzessorischen Molekülen und deren spezifischen Liganden sind in Bezug auf die Abstoßungsreaktionen des transplantierten Organs insbesondere die Komplexe CD28 und CD80/86 sowie CD40 und CD40-Ligand (CD154) von Bedeutung (► Abb. 31.20). Es existieren mittlerweile zahlreiche experimentelle Hinweise und klinische Daten, dass ihre Manipulation oder Blockade mit monoklonalen Antikörpern zu einer Reduktion der Abstoßungsrate nach einer allogenen Transplantation und möglicherweise Induktion von Toleranz führt.

► **Bedeutung des zweiten Signals.** Die Bedeutung des zweiten Signals für die T-Lymphozyten-Aktivierung lässt sich daran ermessen, dass bei ausschließlicher Bindung des Antigens an den TCR und fehlendem zweitem Signal die T-Zelle nicht aktiviert und damit nicht zur klonalen Expansion stimuliert wird. Sie bleibt anerg, d. h., sie ist nicht in der Lage, auf dieses Antigen mit einer Aktivierung zu reagieren. Dies bisher nur in Tierexperimenten beobachtete Phänomen lässt für die Transplantationsmedizin hoffen, dass die Induktion einer lang anhaltenden immunologischen Toleranz gegenüber dem Spenderorgan zukünftig möglich werden könnte. Außer durch Anergie kann Toleranz auch durch eine Reihe weiterer Mechanismen induziert werden, unter denen der immunregulatorisch induzierten Toleranz durch regulatorische T-Zellen (Treg; CD4⁺/CD25⁺-T-Zellen) eine besondere Bedeutung zukommt [157].

Alloaktivierung

► **Informationsaufnahme in die T-Zelle.** Die Weitergabe dieser Information nach intrazellulär geschieht über eng mit dem TCR assoziierte, in die Zellmembran eingelassene Peptidketten, die als CD3-Komplex bezeichnet werden [161]. Ist es zu einer Bindung am TCR-Komplex gekommen, erfahren diese Peptidketten eine Konformationsänderung und geben über eine Signal-Transduktions-Kaskade die Information über das Zytosol an den Zellkern weiter. Dort wird die Transkription von Genen zur Proteinsynthese je nach Signal induziert oder gehemmt.

Zweites antigenunabhängiges Signal

► **Akzessorische Moleküle.** Das zweite Signal wird durch die Interaktion von sog. akzessorischen Molekülen (auch kostimulatorische Moleküle genannt) mit Oberflächenrezeptoren der T-Zelle und der Ausbildung der sog. T-Zell-Synapse ausgelöst. Bei den akzessorischen Molekülen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Rezeptoren, die eine herausragende Funktion für den Zell-Zell-Kontakt haben. Dies gilt sowohl für Kontakte zwischen Zellen des Immunsystems im engeren Sinne als auch für Zell-Zell-Kontakte anderer Zellarten, z. B. Gefäßendothelzellen mit adhäsiven Leukozyten. Auf APC kommt es durch die Aktivierung im Rahmen der Antigenaufberei-

Erkennung der Fremdantigene des Transplantats

Merke

Jede Abstoßung setzt voraus, dass das Immunsystem des Empfängers das Transplantat als „fremd“ ansieht. Die Erkennung der Fremdantigene des transplantierten Organs kann prinzipiell auf 2 Wegen geschehen. Diese werden als direkter und indirekter Weg bezeichnet (direkte und indirekte Alloerkennung).

M!

► **Direkte Alloerkennung.** Beim direkten Weg erreichen T-Lymphozyten des Empfängers das Transplantat auf dem Blutweg und werden durch das Erkennen antigener Spenderstrukturen aktiviert. Da T-Zellen auf ein Antigen nur zusammen mit der Erkennung der Information „Selbst“ reagieren können, stellt sich die Frage, wie die T-Lymphozyten des Empfängers in der Lage sind, gegen die fremden HLA-Antigene des Spenders zu reagieren. Die bisherige Erklärung ist, dass die dreidimensionale Molekülstruktur des Spender-HLA-Moleküls der Struktur des HLA-Moleküls des Empfängers sehr ähnelt (molekulare Mimikry) und die Empfänger-T-Lymphozyten mit diesem trotz kleiner Abweichungen reagieren können. Es entwickelt sich eine rasche, von zytotoxischen CD8⁺-T-Lymphozyten dominierte Immunantwort.

► **Indirekte Alloerkennung.** Fremdantigene des transplantierten Organs können auch auf indirektem Weg erkannt werden. Hierbei gelangen Spenderantigene des Transplantats in lymphatisches Gewebe des Empfängers. Dort werden sie phagozytiert und als Fremdantigen in Kombination mit dem MHC-Komplex von APC des Empfängers präsentiert. T-Lymphozyten des Empfängers können das so präsentierte Antigen mit dem TCR-Komplex erkennen. Der indirekte Weg der Antigenerkennung wird im Gegensatz zum direkten Weg überwiegend über CD4⁺-Zellen vermittelt.

XII

Efferenter Schenkel der Alloimmunantwort: Transplantatabstoßung

Merke

M!

Die Transplantatabstoßung ist ein häufiges Ereignis und bleibt eine der häufigsten Ursachen für einen Transplantatverlust. Bei etwa 15–20 % der Patienten tritt eine akute Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten 6–12 Monate nach der Transplantation ein. Abstoßungen können akut zum Organverlust führen, darüber hinaus sind Abstoßungsepisoden auch ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung des chronischen Transplantatversagens [8], [47], [82].

► **Verlaufsformen.** Man unterscheidet 3 Verlaufsformen der Transplantatabstoßung:

- hyperakut
- akut
- chronisch

Hyperakute Abstoßung

Merke

M!

Bei dieser Form kommt es innerhalb von Minuten bis Stunden nach Eröffnen der vaskulären Anastomose zu einem unaufhaltsamen Organverlust.

► **Pathomechanismus.** Die hyperakute Abstoßung ist antikörpervermittelt. Sie kann nur entstehen, wenn das Fremdorgan beim Empfänger auf bereits präformierte Antikörper trifft. Diese präformierten Antikörper gegen HLA-Antigene des Spenders sind durch früheren Kontakt mit Fremdgewebe wie Bluttransfusionen, vorherige Organtransplantate oder intrauterinen Kontakt mit mütterlichen HLA-Antigenen entstanden.

Zunehmend wichtiger wird auch die Bedeutung der non-HLA-Antikörper-vermittelten Abstoßung, bei der gegen AT-1- oder Endothelien-Rezeptoren gerichtete Antikörper zur Transplantatschädigung führen [28], [36].

► **Prophylaxe.** Seit Einführung des Crossmatch-Tests wird diese Form extrem selten beobachtet. Beim Crossmatch-Test wird Serum des vorgesehenen Empfängers mit Splenozyten oder Lymphozyten des Spenders unter Zugabe von Komplement inkubiert. Ist das Crossmatch positiv, kommt es zu einer komplementvermittelten Zelllyse, eine Transplantation kann in dieser Situation nicht durchgeführt werden.

Dieser klassische komplementvermittelte Cytotoxizitätstest wird heute zunehmend ersetzt und ergänzt durch flowzytometrische und Festphasenassays, bei denen Antikörper gegen einzelne HLA-Merkmale des Spenders (DSA: Donor specific Antibody) bestimmt werden [43], [96].

Akute Abstoßung

Merke

M!

Dies ist die häufigste Form der Abstoßung in der frühen Phase nach der Transplantation. Sie tritt nach einigen Tagen bis Wochen auf. Die höchste Inzidenz an akuten Abstoßungen findet sich im ersten Jahr nach der Transplantation, danach nimmt die Inzidenz deutlich ab.

► **Einteilung.** Überwiegend ist die akute Abstoßung rein zellulär, z. T. humoral vermittelt. Die Effektorphase der Transplantatabstoßung ist identisch mit der Abwehreaktion bei anderen Antigenen, z. B. Infektionserregern.

► **Zellvermittelte akute Abstoßung.** Das Erkennen des ersten und zweiten Signals auf professionellen antigen-präsentierenden Zellen (den dendritischen-Zellen) durch T-Zellen führt zu deren Aktivierung. Bei der direkten Antigenerkennung (S. 1066) kommt es zur MHC-Klasse-I-getriggerten Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten (CD8⁺-Zellen) oder von Natural-Killer-Zellen (NK-Zellen). Bei der indirekten Antigenerkennung (S. 1066), die MHC-Klasse-I- und -II-getriggert ist, werden CD4⁺-T-Zellen aktiviert. Die aktivierten T-Zellen produzieren zelllinienspezifisch (Th 1- und Th 2-spezifisch) Zytokine (Interleukin-2, IFN-γ, TNF-α, Interleukine 4, 10 und 12). Diese amplifizieren die Aktivierung, indem einerseits weitere T-Lymphozyten stimuliert werden (parakrine Wirkung) und andererseits die produzierende Zelle selbst (autokrine Wirkung) durch die Zytokine zur Differenzierung angeregt wird. Die so aktivierten T-Zellen gelangen durch Adhäsionsmoleküle und Chemokine vermittelt in das Transplantat.

Beide Effektormechanismen können

- Zielzellen direkt zerstören oder
- Enzyme abgeben (z. B. Granzym B und Perforin), die Zielzellen lysieren (meist CD8⁺- oder NK-Zellen) oder den programmierten Zelltod (Apoptose durch Fas-Fas-Ligand-Interaktion und Caspase-3-Aktivierung; meist CD4⁺-Zellen) induzieren.

Die überwiegend zellulär vermittelte Abstoßung wird als interstitielle Abstoßung bezeichnet.

► **Antikörpervermittelte akute Abstoßung.** Der kleinere Anteil der antikörpervermittelten (B-Zell-vermittelten) akuten Abstoßungen spielt sich überwiegend an den Gefäßendothelen ab (Endothel auch als nicht professionelle antigenpräsentierende Zelle) und wird daher als **vakuläre Abstoßung** bezeichnet. Antikörper (DSA) gegen Antigene auf den Endothelzellen des Spenders führen unter Beteiligung des Komplementsystems (Nachweis von C4d in der Immunhistochemie) zu Gefäßnekrosen und Gefäßverschlüssen, die nicht selten zur Infarzierung des Transplantats führen.

Die Complement-Aktivierung bei antikörpervermittelten Abstoßung im Transplantat erfolgt über den klassischen Aktivierungsweg [25]. Die Complement-Aktivierung nach Reperfusion des Transplantats im Rahmen der Ischämie-Reperfusionsstörung erfolgt über den alternativen Weg der Aktivierungskaskade.

Chronische Abstoßung



Merke

Bei der chronischen Abstoßung handelt es sich im Gegensatz zu den bisher genannten rein immunologisch vermittelten Geschehen mehr um ein klinisch-pathologisches Syndrom, dessen Ursachen bislang weitgehend ungeklärt sind. Ein übergreifendes Konzept zur Pathogenese, das die zahlreichen experimentellen Befunde integrieren könnte, existiert bislang nicht. Pathophysiologisch relevante Faktoren sind Antikörper, die gegen das Transplantat gerichtet sind, mangelnde Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme, reduzierte Nierenmasse bei Transplantation (Transplantation nur einer Niere), arterielle Hypertonie und metabolisches Syndrom nach der Transplantation [50], [51].

Die chronische Abstoßung ist der wesentliche Grund für die begrenzte Lebensdauer der Nierentransplantate.

► **Histologisches Bild.** Das histologische Bild ist unspezifisch, es entwickeln sich im Verlauf von Monaten bis Jahren:

- Arteriolopathie mit zunehmender Lumeneinengung der renalen Gefäße mit konsekutiver ischämischer Glomerulosklerose
- Transplantatglomerulopathie
- Atrophie des tubulären Apparats und interstitielle Fibrose

Klinisch äußert sich dieses histologische Bild in einem progredienten Funktionsverlust des Organs, der sich therapeutisch wenig beeinflussen lässt.

Pathogenetisch können immunologische von nicht immunologischen Faktoren unterschieden werden (► Abb. 31.22).

► **Immunologische Faktoren.** Experimentell finden sich Hinweise für eine Beteiligung aller Elemente des Immunsystems.

- Sowohl CD4⁺-T-Zellen als auch gegen das Transplantat gerichtete Antikörper sind nachweisbar.
- Darüber hinaus wurde eine Vielzahl anderer Phänomene wie Veränderungen im Interleukinmuster und Wachstumsfaktoren (PDGF, TGF-β) beschrieben. Keiner dieser Befunde hat bisher zu einem in die Klinik umsetzbaren therapeutischen Konzept geführt.
- Durch die Ischämie/Reperfusion des transplantierten Organs kommt es zur Aktivierung von Sauerstoffradikalen und zur Freisetzung weiterer Mediatoren, die meist durch Rezeptoren des angeborenen Immunsystems (TLR) zur Aktivierung von APC führen.
- Eine nicht optimale immunsuppressive Therapie und wiederholte Episoden von akuten Abstoßungsreaktionen spielen bei der Unterhaltung der chronischen Abstoßung eine Rolle.

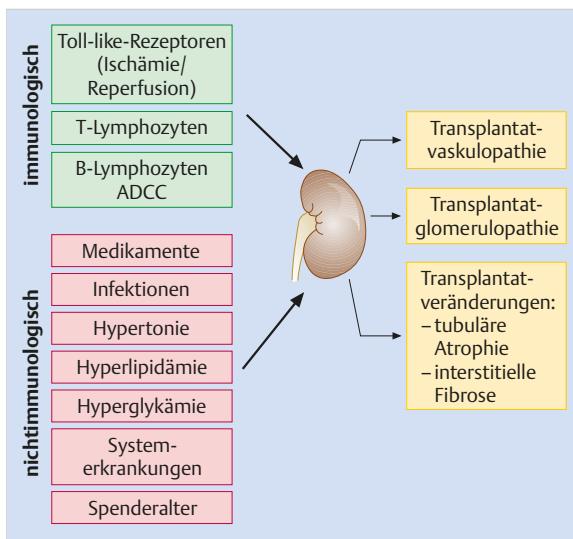


Abb. 31.22 Chronische Transplantatnephropathie. Die chronische Transplantatabstoßung wird sowohl durch immunologische als auch durch nicht immunologische Mechanismen verursacht und ist morphologisch durch eine Vaskulopathie, Glomerulopathie und tubulointerstitielle Fibrose charakterisiert.

► **Nicht immunologische Faktoren.** Neben immunologischen Faktoren spielt in der Pathogenese eine Reihe von nicht immunologischen Faktoren eine nachgewiesene Rolle (► Abb. 31.22):

- **Arterielle Hypertonie:** Zu den nicht immunologischen Faktoren gehört der arterielle Hypertonus. Die Höhe des Blutdrucks korreliert direkt mit der Verlustrate der Transplantate. Je höher der Blutdruck, desto höher die Rate an Transplantatverlusten.
- **Immunsuppression:** Weiterhin spielt die Nephrotoxizität der immunsuppressiven Therapie eine wichtige Rolle. Dies gilt insbesondere für die Calcineurinhibitoren.

31.2.10 Steine und obstruktive Veränderungen von Niere und ableitenden Harnwegen

Nierensteine



Merke

Die Bildung von Nierensteinen im Urin ist ein multifaktorieller Prozess, an dem chemische, physikalische und biochemische Faktoren beteiligt sind. Ebenso ist die Steinbildungsinzidenz von soziologischen und geografischen Gegebenheiten abhängig. In westlichen Industrieländern beträgt die Prävalenz von Harnsteinen etwa 4 %, während Menschen in Indien oder Taiwan nahezu kein Erkrankungsrisiko für Harnsteine aufweisen.

Zu den an einer Steinbildung beteiligten kristallinen Substanzen gehören v.a. Kalziumoxalat, Kalziumphosphat, Harnsäure, Zystin und Magnesium-Ammonium-Phosphat (Struvit). Die für eine Steinbildung notwendigen **Urinkonstellationen** beinhalten:

- entsprechend gelöstes Salz
- Urin-pH-Wert
- Abwesenheit von Kristallisationsinhibitoren

Diese Faktoren müssen in jedem individuellen Fall berücksichtigt werden.

Kalziumsteine



Merke

Kalziumphosphat- und Kalziumoxalatsteine sind mit etwa 80 % die häufigsten Harnsteine und treten meist als Mischsteine auf. Die Sättigung des Urins mit Kalziumsalzen hängt von Hyperkalzurie, Oxalurie, Hypozitraturie, übermäßig alkalischem Urin und Dehydratation ab. Als Hyperkalzurie wird eine Kalziumausscheidung über 200 mg/24 h unter einer Standarddiät von 400 mg Kalzium pro Tag definiert.

► **Steinbildung.** Bei Überschreitung der Löslichkeit für Kalziumsalze kristallisieren diese vorwiegend an unebenen Partikeln im Urin aus, z. B. an Natriumurat (sog. heterogene Kristallisationskerne). Zur Bildung neuer Kristallisationskerne wäre eine wesentlich höhere freie Energie notwendig. Daher kommen v.a. gemischte Steine mit einem hohen Kalziumanteil vor. Die Kristallaggregation wird zusätzlich durch die elektrostatische Anziehung der geladenen Oberflächen bereit gefördert.

► **Inhibition der Kalziumsteinbildung.** Mehrere Inhibitoren der Kalziumsteinbildung sind bekannt:

- Pyrophosphat erhöht das Löslichkeitsprodukt für Kalziumphosphat und -oxalat.
- Magnesiumionen und Citrat haben einen ähnlichen inhibitorischen Effekt.
- Saure Mucopolysaccharide wie Heparin- oder Chondroitinsulfat hemmen v.a. die Bildung von Kalziumoxalatsteinen.
- Nephrocalcin (γ -Carboxylglutamat) inhibiert die Kristallisationskernbildung.
- Tamm-Horsfall-Protein hemmt eine Kalziumoxalataggregation.

► **Begünstigende Faktoren.** Eine Reihe von Erkrankungen kann zur Bildung von Kalziumsteinen führen:

- **Primärer Hyperparathyreoidismus:** Hierbei kommt es durch Übersekretion von Parathormon über eine Stimulation des 1,25-Dihydroxycholecalciferols zu einer ge-

steigerten intestinalen Kalziumabsorption, was letztlich zu einer Hyperkalzurie führt. Kalziumsteine können wiederholt und beidseitig auftreten und schließlich zur Entstehung einer Nephrokalzinose oder Parenchymkalzifizierung führen.

- **Idiopathische Hyperkalzurie:** Ein ähnlicher Pathomechanismus ohne Parathormon-, aber oft mit Vitamin-D-Erhöhung liegt der idiopathischen Hyperkalzurie zugrunde, bei der es über exzessive intestinale Kalziumabsorption und reduzierte renal tubuläre Kalziumreabsorption zu einer Hyperkalzurie kommt. Eine Hyperurikosurie kann die Präzipitation von Kalziumsalzen induzieren und depletiert gleichzeitig im Urin vorhandene Steinbildungsinhibitoren.
- **Renal tubuläre Azidose:** Hierbei kommt es durch eine verminderte Urinansäuerung bei gleichzeitiger Hyperkalzurie und Hypozitraturie zur Bildung von Kalziumsteinen.
- **Hyperoxalurie:** Eine Hyperoxalurie führt über eine Erhöhung des Löslichkeitsprodukts zu Kalziumoxalatsteinen. Oxalat wird vom Menschen nicht metabolisiert und kann nur über die Nieren ausgeschieden werden. Es ist in vielen Nahrungsmitteln (z. B. Spinat, Rhabarber) enthalten und wird außerdem endogen in der Leber synthetisiert. Die Oxalatabsorption ist bei entzündlichen Darmerkrankungen und nach Ileumresektion erhöht. Sehr selten ist die primäre Oxalurie mit angeborem Enzymdefekt im Glycinstoffwechsel.

Harnsäuresteine

Merke



Harnsäure stellt das Endprodukt des Purinstoffwechsels dar und wird zu 70 % renal ausgeschieden. Eine Kristallurie wird begünstigt durch Hyperurikosurie und Dehydratation, hängt jedoch hauptsächlich von der Höhe des Urin-pH-Werts ab. Bei Urin-pH-Werten von unter 6,2 entsteht sogar bei Gesunden eine Harnsäureübersättigung. Unter normaler Ernährung ohne übermäßigen Fleisch-, Fisch- oder Geflügelanteil beträgt die Harnsäureausscheidung im Urin 400–800 mg/24 h.

- **Begünstigende Faktoren.** Die Harnsäureausscheidung steigt in folgenden Fällen an:

- bei Gicht
- bei verstärktem Gewebeabbau (maligne Erkrankungen, Chemo- oder Radiotherapie, Fasten)
- unter Therapie mit Urikosurika

Als schwache Säure, die saure oder neutrale Salze bildet, kann Harnsäure allein oder als Mononatriumurat im sauren Milieu ausfallen.

Zystinsteine



Merke

Die Zystinurie ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die mit einer enteralen und renal tubulären Transportstörung der dibasischen Aminosäuren einhergeht, was zu einer exzessiven Ausscheidung von Zystin, Lysin, Arginin und Ornithin führt. Die Löslichkeit für Zystin beträgt 300 mg/l und wird bei homozygoten Patienten um mehr als das 3-Fache überschritten.

Infektsteine



Merke

Infektsteine, bestehend aus Magnesium-Ammonium-Phosphat (Struvit), bilden sich v. a. im Nierenbecken und im Kelchsystem bei Infektionen des Urogenitaltrakts mit *Proteus*-Spezies.

- **Steinbildung.** Die Bakterien sind in der Lage, den Urinharnstoff durch Urease in Ammoniak und Kohlendioxid zu spalten. Unter diesen Bedingungen steigt die Konzentration von Ammonium und Bikarbonat im Urin; dieser wird alkalisch und ist gleichzeitig mit Magnesium-Ammonium-Phosphat übersättigt. Die Übersättigung entsteht in der unmittelbaren Umgebung der Bakterien. Dies führt zu einem Einschluss der Bakterien in den rasch wachsenden Stein und ist sehr schwer zu therapieren.

Harnwegsobstruktionen

- **Einteilung.** Harnwegsobstruktionen werden nach Dauer, Lokalisation und Ausprägung eingeteilt. Man unterscheidet außerdem supravesikale und infravesikale Obstruktionen, die beider wiederum eine **kongenitale** oder **erworrene** Ursache haben können. Die erworbenen Ursachen lassen sich in **intrinsisch** (vom Urogenitalsystem ausgehende) und **extrinsisch** unterteilen.

Bis zum 20. Lebensjahr sind für das Auftreten von Harnwegsobstruktionen keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu erkennen. Im Alter zwischen 20 und 60 Jahren sind Frauen aufgrund von Schwangerschaften und Uteruskarzinomen häufiger betroffen. Im höheren Lebensalter leiden Männer wegen des Auftretens von Prostataerkrankungen häufiger an Harnwegsobstruktionen.

- **Nierenveränderungen.** Unabhängig von der Ursache führt eine komplette Obstruktion zu ausgeprägten Veränderungen in folgenden Bereichen (► Tab. 31.10):

- renale Hämodynamik
- GFR
- Tubulusfunktion

Tab. 31.10 Glomeruläre Hämodynamik bei Obstruktion der Ureteren.

Obstruktion	P _T	R _A	P _{GC}	SNGFR
24 h unilateral	=	↑↑	↓	↓↓
24 h bilateral	↑↑	=	=	↓↓

P_{GC}: glomerulärer Kapillardruck; P_T: tubulärer Druck; R_A: Widerstand der afferenten Arteriole; SNGFR: Einzelnephron-GFR

Über Langzeitveränderungen in der Nierenarchitektur aufgrund von Fibrose und Entzündungen nach Obstruktionen gibt es bisher keine wesentlichen Erkenntnisse.

Effekte einer Obstruktion auf die glomeruläre Filtrationsrate

► **Unilaterale Obstruktion.** Eine unilaterale Obstruktion führt zu einer frühen hyperämischen Phase mit erhöhtem hydraulischem Druck im proximalen Tubulus und in der glomerulären Kapillare, der durch eine Dilatation der afferenten Arteriole aufgrund des reduzierten arteriellen Widerstands zustande kommt. Es schließt sich eine späte vasokonstriktive Phase mit Rückgang des renalen Plasmafusses an. Nach etwa 24 h ist die GFR auf 25 % reduziert. Der intratubuläre Druck ist ebenfalls erniedrigt. Die Hauptursache für die Reduktion der GFR ist die fehlende Perfusion vieler Glomeruli.

► **Bilaterale Obstruktion.** Bei bilateraler Obstruktion ist der renale Blutfluss auf 40–70 % erniedrigt – also nicht so stark wie bei einer unilateralen Obstruktion –, ohne dass eine hyperämische Phase vorausgeht.

► **Pathomechanismen.** Die GFR ist bei der bilateralen Obstruktion um die gleiche Menge reduziert wie bei unilateraler Obstruktion, wobei jedoch der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus anders ist:

- Bei **unilateraler** Obstruktion entsteht die Reduktion der GFR durch erhöhten Widerstand in der afferenten Arteriole und Reduktion des Filtrationsdrucks. Dieser hämodynamische Effekt wird durch vermehrte Angiotensin-II-Aktivität und Freisetzung von Thromboxan A₂ verursacht, das teilweise aus Entzündungszellen stammt.

- Bei **bilateraler** Obstruktion ist der Druck in den glomerulären Kapillaren normal, was durch die Retention von Harnstoff und die Erhöhung von ANP-Plasmawerten verursacht wird, die dem vasokonstriktorischen Effekt entgegenwirken, und die Reduktion der GFR entsteht durch dauerhaft hohen intratubulären Druck.

► **Regenerationsfaktoren.** Dauer und Stärke der Obstruktion sowie das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer funktionierenden kontralateralen Niere bestimmen, bis zu welchem Grad sich die GFR nach Beseitigung der Obstruktion wieder erholen kann.

Effekte einer Obstruktion auf die Tubulusfunktion

► **Reabsorptions- und Konzentrationsfähigkeit.** Eine Obstruktion reduziert die Reabsorptionsfähigkeit des renalen Tubulus für Na⁺, K⁺ und H⁺ sowie seine Fähigkeit, Urin zu konzentrieren bzw. zu verdünnen. Die Unfähigkeit zur Reabsorption gelöster Stoffe trägt zum Syndrom der postobstruktiven Diurese bei. Eine länger als 24 h andauernde Obstruktion kann zu einer ausgeprägten Tubulussatrophie und zu chronisch inflammatorischen Veränderungen führen.

► **Ansäuerung des Urins.** Neben der Unfähigkeit des Tubulus zur Reabsorption gelöster Stoffe ist auch die Urinansäuerung gestört. Es findet sich jedoch keine Bikarbonaturie, was darauf hindeutet, dass die Bikarbonatresorption im proximalen Tubulus nicht wesentlich gestört ist. Vielmehr spricht dies für einen Defekt im distalen Tubulus und Sammelrohr. Hier ist die Aktivität der H⁺-ATPase gestört. Zusätzlich ist die Ammoniakgenese im proximalen Tubulus reduziert, was zu einer verminderten Säureexkretion beiträgt.

► **Effekte nach Beseitigung der Obstruktion.** Nach Ende der Obstruktion steigen Kalium- und Phosphatexkretion an. Die ausgeprägte Natriurese und Diurese, die nach Entlastung der Obstruktion einsetzt, ist normalerweise selbstlimitierend und dauert selten länger als 1 Woche.



Fazit

Das Buchkapitel gibt einen Überblick über die Physiologie der Niere und pathophysiologischen Vorgänge bei Nierenerkrankungen.

Durch die komplexe Struktur der Nieren sind die pathophysiologischen Veränderungen bei Entstehung von Nierenerkrankungen ebenfalls sehr kompliziert.

Die interessierte Leserin/der interessierte Leser werden auf die zitierte Spezialliteratur verwiesen. Rückfragen können ebenfalls über den Verlag gerne an die Autoren gerichtet werden.

Durch neue Labortechniken und Patientenregister-Daten werden die pathophysiologischen Zusammenhänge bei Nierenerkrankungen in den kommenden Jahren weiter differenziert und besser verstanden werden können.

Literatur

- [1] Acute Kidney Injury Work Group. Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1–138
- [2] Alam-Faruque Y, Hill DP, Dimmer EC et al. Representing kidney development using the gene ontology. *PLoS One* 2014; 9(6): e9864
- [3] Alfadda TI, Saleh AM, Houillier P et al. Calcium-sensing receptor 20 years later. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 307(3): C221–31
- [4] Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. *QJM* 2000; 93(4): 207–15
- [5] Andrinri O, Keck M, Briones R et al. CLC-K chloride channels: emerging pathophysiology of Bartter syndrome type 3. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308(12): F1324–34
- [6] Angaswamy N, Tiriveedhi V, Sarma NJ et al. Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum Immunol* 2013; 74(11): 1478–85
- [7] Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-induced nephropathy: From pathophysiology to preventive strategies. *Can J Cardiol* 2015; pii: S0882–282X(15)00395–5
- [8] Barry M, Bleakley RC. Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 401–409
- [9] Battle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(10): 3691–704
- [10] Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 460(1): 53–71
- [11] Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(5): 255–65
- [12] Betjes MG, Meijers RW, Litjens NH. Loss of renal function causes premature aging of the immune system. *Blood Purif* 2013; 36(3–4): 173–8
- [13] Bienholz A, Kribben A, Herget-Rosenthal S et al. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(5): 1288–1299. doi: 10.1681/ASN.2015070740
- [14] Biber J, Hernando N, Forster I. Phosphate transporters and their function. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 535–50
- [15] Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(10): 576–88
- [16] Bover J, Ureña P, Brandenburg V et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014; 34(6): 626–40
- [17] Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49(6): 1774–1777
- [18] Brück K, Jager KJ, Dounousi E et al.; European CKD Burden Consortium. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (Suppl. 4): iv6–iv16
- [19] Camargo SM, Bockenhauer D, Kleta R. Aminoacidurias: Clinical and molecular aspects. *Kidney Int* 2008; 73(8): 918–25
- [20] Castrop H, Schießl IM. Physiology and pathophysiology of the renal Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2). *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307(9): F991–F1002
- [21] Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F1005–1011
- [22] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(4): 227–42
- [23] Chillary J, Font-Llitjó M, Fort J et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(7): 424–34
- [24] Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *JASN* 2012; 23: 381–399
- [25] Cravedi P, Heeger PS. Complement as a multifaceted modulator of kidney transplant injury. *J Clin Invest* 2014; 124(6): 2348–54
- [26] Depner TA. Uremic toxicity: Urea and Beyond. *Semin Dial* 2001; 14: 246–251
- [27] Destache CJ. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity – a focus on monitoring: a review of literature. *J Pharm Pract* 2014; 27(6): 562–6
- [28] Dragun D, Catar R, Philippe A. Non-HLA antibodies in solid organ transplantation: recent concepts and clinical relevance. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18(4): 430–5
- [29] Du J, Hu Z, Mitch WE. Molecular mechanisms activating muscle protein degradation in chronic kidney diseases and other catabolic conditions. *Europ J Clin Invest* 2005; 35: 157–163
- [30] Dunne FJ. Lithium toxicity: the importance of clinical signs. *Br J Hosp Med (Lond)* 2010; 71(4): 206–10
- [31] Eltzschig HK, Bratton DL, Colgan SP. Targeting hypoxia signalling for the treatment of ischaemic and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13(11): 852–69
- [32] Evenepoel P, Rodriguez M, Ketteler M. Laboratory abnormalities in CKD-MBD: markers, predictors, or mediators of disease? *Semin Nephrol* 2014; 34(2): 151–63
- [33] Fähling M, Seeliger E, Patzak A et al. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(3): 169–180. doi: 10.1038/nmeph.2016.196
- [34] Fandrey J. Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R977–988
- [35] Fernando M, Peake PW, Endre ZH. Biomarkers of calcineurin inhibitor nephrotoxicity in transplantation. *Biomark Med* 2014; 8(10): 1247–62
- [36] Filippone EJ, Farber JL. Humoral immune response and allograft function in Kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(2): 337–47
- [37] Fischer GF, Mayr WR. Molecular genetics of the HLA complex. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113/20–21: 814–824
- [38] Franke K, Gassmann M, Wielockx B. Erythrocytosis: the HIF pathway in control. *Blood* 2013; 122(7): 1122–8
- [39] Fremont OT, Chan JC. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr* 2012; 8(1): 25–30
- [40] Fuchs EJ. Transplantation tolerance: from theory to clinic. *Immunol Rev* 2014; 258(1): 64–79
- [41] Galle J. Cardiorenal syndrome. *Med Klin (Munich)* 2010; 105(3): 142–9
- [42] Gasteiger G, Rudensky AY. Interactions between innate and adaptive lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2014; 14(9): 631–9
- [43] Gebel HM, Liwski RS, Bray RA. Technical aspects of HLA antibody testing. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18(4): 455–62
- [44] Gensuera RC, Gardella TJ, Jüppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Com* 2005; 328: 666–678
- [45] Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int* 2014; 86(4): 693–700
- [46] Girndt M, Sester M, Sester U et al. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int* 2001; 59 (Suppl. 78): 206–211
- [47] Glimcher LH, Townsend MJ, Sullivan BM et al. Recent development in the transcriptional regulation of cytolytic effector cells. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 900–911
- [48] Golembiewska E, Ciechanowski K. Renal tubular acidosis – underrated problem? *Acta Biochim Pol* 2012; 59(2): 213–7
- [49] Grahammer F, Schell C, Huber TB. The podocyte slit diaphragm – from a thin grey line to a complex signalling hub. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(10): 587–98
- [50] Haas M. Chronic allograft nephropathy or interstitial fibrosis and tubular atrophy: what is in a name? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(3): 245–50
- [51] Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB et al. Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies. *Kidney Int* 2014; 85(2): 258–64
- [52] Haque SK, Ariceta G, Battle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(12): 4273–87
- [53] Hartlev LB, Boeje CR, Bluhme H et al. Monitoring renal function during chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(9): 1478–82
- [54] Heil M, Land WG. Danger signals – damaged-self recognition across the tree of life. *Front Plant Sci* 2014; 5: 578

- [55] Helal I, Fick-Borsnahan GM, Reed-Gitomer B et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(5): 293–300. doi: 10.1038/nmeph.2012.19. PMID: 22349487
- [56] Herbert SC, Kriz W. Structural-functional relationships in the kidney. In: Schreier RW, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. Boston: Little Brown; 1997: 3–58
- [57] Hildebrandt F. Nephronophthisis-medullary cystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Baltimore: Lippincott: Williams & Wilkins; 2004
- [58] Himmelfarb J, Stenvinkel P, Izkler A et al. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular concept in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524–1538
- [59] Himmelfarb J. Linking oxidative stress and inflammation in kidney diseases: Which is the chicken and which is the egg? *Semin Dial* 2004; 6: 449–454
- [60] Houillier P. Calcium-sensing in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22(5): 566–71
- [61] Hull TD, Agarwal A, Hoyt K. New Ultrasound Techniques Promise Further Advances in AKI and CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(12): 3452–3460. PMID: 28923914
- [62] Hunter P, Chapman T, Coveney PV et al. A vision and strategy for the virtual physiological human: 2012 update. *Interface Focus* 2013; 3(2): 20130004
- [63] Issa F, Wood KJ. The potential role for regulatory T-cell therapy in vascularized composite allograft transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19(6): 558–65
- [64] Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol* 2013; 37(6): 602–12
- [65] Johns EJ. Autonomic regulation of kidney function. *Handb Clin Neurol* 2013; 117: 203–14
- [66] Kalinski P, Moser M. Consensual immunity: success driven development of T-helper and T-helper-2 responses. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 251–260
- [67] Kaysen GA. The microinflammation state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549–1557
- [68] Kazama JJ. Osteoprotegerin and bone mineral metabolism in renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 411–415
- [69] Kiser RL, Wolf MZ, Martin JL et al. Medullary cystic kidney disease type 1 in a large native-American kindred. *Am J Kid Dis* 2004; 44: 611–617
- [70] Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med* 2015; 372(14): 1349–58
- [71] Kooman JP, Kotanko P, Schols AM et al. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(12): 732–42
- [72] Kortenoeven ML, Fenton RA. Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840(5): 1533–49
- [73] Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(7): 394–410
- [74] Koushanpour E, Kriz W. Renal physiology. New York: Springer; 1986
- [75] Krummey SM, Ford ML. New insights into T-cell cosignaling in allograft rejection and survival. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20(1): 43–8
- [76] Kurts C, Panzer U, Anders HJ et al. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Nature reviews Immunology* 2013; 13: 738–753
- [77] Kurtz I. Molecular mechanisms and regulation of urinary acidification. *Compr Physiol* 2014; 4(4): 1737–74
- [78] Laing CM, Toye AM, Capasso G et al. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *Int J Bio Cell Bio* 2005; 37: 1151–1161
- [79] Land WG. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 505–514
- [80] Lederer E. Renal phosphate transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(5): 502–6
- [81] Lekawanvijit S, Krum H. Cardiorenal syndrome: acute kidney injury secondary to cardiovascular disease and role of protein-bound uraemic toxins. *J Physiol* 2014; 592(Pt 18): 3969–83
- [82] LeMoine A, Goldman M, Abramowic D. Multiple pathways to allograft rejection. *Transplantation* 2002; 73: 1373–1381
- [83] Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin Pract* 2014; 128(3–4): 303–11
- [84] Long MD, Sucheston-Campbell LE, Campbell MJ. Vitamin D receptor and RXR in the post-genomic era. *J Cell Physiol* 2015; 230(4): 758–66
- [85] Massy ZA, Hénaut I, Larsson TE et al. Calcium-sensing receptor activation in chronic kidney disease: effects beyond parathyroid hormone control. *Semin Nephrol* 2014; 34(6): 648–59
- [86] McCormick JA, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Compr Physiol* 2015; 5(1): 45–98
- [87] Makrides V, Camargo SM, Verrey F. Transport of amino acids in the kidney. *Compr Physiol* 2014; 4(1): 367–403
- [88] Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R et al. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD008952
- [89] Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int Suppl* 2011; 120: S1–6
- [90] Maxwell P. HIF-1: An oxygen response system with special relevance to the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2712–2722
- [91] Meijers RW, Betjes MG, Baan CC et al. T-cell ageing in end-stage renal disease patients: Assessment and clinical relevance. *World J Nephrol* 2014; 3(4): 268–76
- [92] Meyer TW, Hostetter TH. Approaches to uremia. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(10): 2151–8
- [93] Miner JH. The glomerular basement membrane. *Exp Cell Res* 2012; 318(9): 973–8
- [94] Mitch WE. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002; 110: 437–439
- [95] Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2015; pii: S0140-6736(15)00070-7
- [96] Morath C, Opelz G, Zeier M et al. Clinical relevance of HLA antibody monitoring after kidney transplantation. *J Immunol Res* 2014; 2014: 845040
- [97] Mori DN, Kreisel D, Fullerton JN et al. Inflammatory triggers of acute rejection of organ allografts. *Immunol Rev* 2014; 258(1): 132–44
- [98] Murray TM, Rao LG, Divieti P et al. Parathyroid hormone secretion and action: Evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 78–113
- [99] Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E et al. Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update. *Endocrine* 2012; 41(1): 53–7
- [100] Neefjes J, Jongsma ML, Paul P et al. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(12): 823–36
- [101] Nicola R, Shaqdan KW, Aran K et al. Contrast-induced nephropathy: Identifying the risks, choosing the right agent, and reviewing effective prevention and management methods. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015; 44(6): 501–4
- [102] Nielson S, Frokiaer J, Marples D et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82: 205–244
- [103] Obi Y, Qader H, Kovesdy CP et al. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(3): 254–62
- [104] Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity* 2013; 38(3): 414–23
- [105] Olauson H, Vervloet MG, Cozzolino M et al. New insights into the FGF23-Klotho axis. *Semin Nephrol* 2014; 34(6): 586–97
- [106] Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: Expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 139–166
- [107] Ortiz A, Covic A, Fliser D et al.; Board of the EURECA-m Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet* 2014; 383(9931): 1831–43
- [108] Otterbein LE, Fan Z, Koulmanda M et al. Innate immunity for better or worse govern the allograft response. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20(1): 8–12

- [109] Palazon A, Goldrath AW, Nizet V et al. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity* 2014; 41(4): 518–28
- [110] Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 201–214
- [111] Pereira DJ, Schoolwerth AC, Pais VM. Cystinuria: current concepts and future directions. *Clin Nephrol* 2015; 83(3): 138–46
- [112] Peti-Peterdi J, Kidokoro K, Riquier-Brison A. Novel *in vivo* techniques to visualize kidney anatomy and function. *Kidney Int* 2015; 88(1): 44–51
- [113] Pincetic A, Bournazos S, DiLillo DJ et al. Type I and type II Fc receptors regulate innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2014; 15 (8): 707–16
- [114] Pramod AB, Foster J, Carvelli L et al. SLC6 transporters: structure, function, regulation, disease association and therapeutics. *Mol Aspects Med* 2013; 34(2–3): 197–219
- [115] Qureshi S, Galiveeti S, Bichet DG et al. Diabetes insipidus: celebrating a century of vasopressin therapy. *Endocrinology* 2014; 155(12): 4605–21
- [116] Rabb H, Griffin MD, McKay DB et al. Acute Dialysis Quality Initiative Consensus XIII Work Group. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(2):371–379. PMID: 26561643
- [117] Rahman S, Malcolm A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase-2, and the kidneys. *Prim Care* 2014; 41(4): 803–21
- [118] Raja M. Lithium and kidney, 60 years later. *Curr Drug Saf* 2011; 6(5): 291–303
- [119] Riehl J, Brandenburg VM. Which is the best duplex sonographic parameter to use when screening for renal artery stenosis? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007; 3(8): 414–415. PMID: 17593920
- [120] Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F252–F264
- [121] Rose TA Jr, Choi JW. Intravenous imaging contrast media complications: The basics that every clinician needs to know. *Am J Med* 2015; 128(9): 943–9
- [122] Rudnick G, Krämer R, Blakely RD et al. The SLC6 transporters: perspectives on structure, functions, regulation, and models for transporter dysfunction. *Pflugers Arch* 2014; 466(1): 25–42
- [123] Ryan JW, Anderson PH, Morris HA. Pleiotropic activities of vitamin D receptors – adequate activation for multiple health outcomes. *Clin Biochem Rev* 2015; 36(2): 53–61
- [124] Saher AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001; 322: 316–322
- [125] Schell C, Wanner N, Huber TB. Glomerular development – shaping the multi-cellular filtration unit. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 36: 39–49
- [126] Scott RP, Quaggin SE. Review series: The cell biology of renal filtration. *J Cell Biol* 2015; 209(2): 199–210
- [127] Sharifuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(4): 189–200
- [128] Smith ER, McMahon LP, Holt SG. Fibroblast growth factor 23. *Ann Clin Biochem* 2014; 51(Pt 2): 203–27
- [129] Sopjani M, Rinnerthaler M, Almaliagi A et al. Regulation of cellular transport by klotho protein. *Curr Protein Pept Sci* 2014; 15(8): 828–35
- [130] Sumorok N, Goldfarb DS. Update on cystinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22(4): 427–31
- [131] Sutton AM, MacDonald PN. Vitamin D: More than a „bone-afide“ hormone. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 777–791
- [132] Swift PA, MacGregor GA. The epithelial sodium channel in hypertension: genetic heterogeneity and implications for treatment with amiloride. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4: 161–168
- [133] Takasato M, Little MH. The origin of the mammalian kidney: implications for recreating the kidney *in vitro*. *Development* 2015; 142 (11): 1937–47
- [134] Tamura G, Goswami N, Reichmuth J et al. Aquaporins, vasopressin, and aging: current perspectives. *Endocrinology* 2015; 156(3): 777–88
- [135] Textor SC. Secondary hypertension: renovascular hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(12): 943–5
- [136] Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *New Engl J Med* 1996; 334: 1448–1460
- [137] Thomas ME, Blaine C, Dawnay A et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015; 87(1): 62–73. doi: 10.1038/ki.2014.328
- [138] Toka HR. New functional aspects of the extracellular calcium-sensing receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(4): 352–60
- [139] Toka HR, Pollak MR. The role of the calcium-sensing receptor in disorders of abnormal calcium handling and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(5): 494–501
- [140] Toka HR, Pollak MR, Houllier P. Calcium sensing in the renal tubule. *Physiology (Bethesda)* 2015; 30(4): 317–26
- [141] Tomas NM, Beck LH Jr., Meyer-Schwesinger C et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014; 371(24): 2277–87
- [142] Tonneijck L, Musket MH, Smits MM et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(4): 1023–1039. doi: 10.1681/ASN.2016060666
- [143] Torres VE. New insights into polycystic kidney disease and its treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 159–169
- [144] Torres PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82(1): 19–25
- [145] Tranquilli AL, Dekker G, Magee L et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4(2): 97–104
- [146] Vanholder R, De Smet R, Glorieux G et al.; for the European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63: 1934–1943
- [147] Vanholder R, Schepers E, Pletinck A et al. The uremic toxicity of in-doxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(9): 1897–907
- [148] Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13(4): 259–77
- [149] Vivian EM. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents. *Drugs Context* 2014; 3: 212264
- [150] Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J et al. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl. 4): iv45–54
- [151] Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(9): 504–16
- [152] Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract* 2014; 27(6): 573–7
- [153] Weissinger EM, Kaiser T, Meert N et al.; for the European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Proteomics: a novel tool to unravel the pathophysiology of uraemia. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19: 3068–3077
- [154] Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB J* 2002; 16: 1151–1162
- [155] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(8): 486–99
- [156] White WE, Yaqoob MM, Harwood SM. Aging and uremia: Is there cellular and molecular crossover? *World J Nephrol* 2015; 4(1): 19–30
- [157] Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Net Rev Immunol* 2003; 3: 199–210
- [158] Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation* 2012; 93(1): 1–10
- [159] Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 2947–56
- [160] Yang KQ, Xiao Y, Tian T et al. Molecular genetics of Liddle's syndrome. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 202–6
- [161] Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(7): 1274–81

Teil XIII Bewegungsapparat

32 Bindegewebe	1077
33 Muskulatur	1120

XIII